

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1938-1939 — N° 125

ÉTUDE HISTO - PHYSIO - PATHOLOGIQUE
DES
HÉPATITES EXPÉRIMENTALES

CHEZ DES CHIENS INTOXiquÉS PAR LE PHOSPHORE
LE TÉTRACHLORURE DE CARBONE
OU A CANAL CHOLÉDOQUE RÉSÉQUÉ

*(Travail du Laboratoire d'Anatomie générale et d'Histologie
et du Laboratoire de Médecine expérimentale)*

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Samedi 22 Juillet 1939

PAR

Roger-Léon PERSONNE DE LACHAUD

ANCIEN INTERNE (MÉDAILLE D'OR) DES HÔPITAUX
ASSISTANT D'ANATOMIE GÉNÉRALE ET D'HISTOLOGIE
CHEF DE CLINIQUE MÉDICALE

Né à LIMOGES (Haute-Vienne), le 25 Juillet 1910

Examineurs de la Thèse :	{	MM. AUBERTIN, professeur...	Président
		DUBREUIL, professeur...	Juges
		DUPÉRIÉ, professeur.....	
		LACOSTE, professeur.....	

BORDEAUX

IMPRIMERIE MODERNE — A. DESTOUT AINÉ

139, Rue Sainte-Catherine & 8, Rue Paul-Bert

1939



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1938 - 1939 — N° 125

ÉTUDE HISTO - PHYSIO - PATHOLOGIQUE
DES
HÉPATITES EXPÉRIMENTALES

CHEZ DES CHIENS INTOXQUÉS PAR LE PHOSPHORE
LE TÉTRACHLORURE DE CARBONE
OU A CANAL CHOLÉDOQUE RÉSÉQUÉ

*(Travail du Laboratoire d'Anatomie générale et d'Histologie
et du Laboratoire de Médecine expérimentale)*

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Samedi 22 Juillet 1939

PAR

Roger-Léon PERSONNE DE LACHAUD

ANCIEN INTERNE (MÉDAILLE D'OR) DES HÔPITAUX
ASSISTANT D'ANATOMIE GÉNÉRALE ET D'HISTOLOGIE
CHEF DE CLINIQUE MÉDICALE

Né à LIMOGES (Haute-Vienne), le 25 Juillet 1910

Examineurs de la Thèse :	{	MM. AUBERTIN, professeur ...	Président
		DUBREUIL, professeur ...	Juges
		DUPÉRIÉ, professeur	
		LACOSTE, professeur	


BORDEAUX

IMPRIMERIE MODERNE — A. DESTOUT AÎNÉ

139, Rue Sainte-Catherine & 8, Rue Paul-Bert

—
1939

Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux

DOYEN : M. MAURIAC.

ASSESEUR : M. LABAT.

DOYEN HONORAIRE : M. C. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES :

**MM. POUSSON, MOURE, BARTHE, DENIGÈS, BEILLE, CASSAËT, CHAVANNA
C. SIGALAS, SABRAZÈS, BÉGOUIN, DUPOUY.**

PROFESSEURS :

MM.	MM.
Clinique médicale....	TEULIÈRES
Clinique chirurgicale et gynécol.	ROCHER
Clinique chirurgicale...	CRUCHET
Pathologie et thérapeutique générales...	MACHEBOEUR
Clinique d'accouchements....	WANGERMEZ
Anatomie pathologique et microscopie clinique.....	BONNIN
Anatomie.....	PETGES
Anatomie générale et histologie	DUVERGEY
Hygiène.....	ABADIE
Médecine légale et déontologie	PORTMANN
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale.....	LABAT
Chimie.....	CREYX
Botanique et matière médicale..	DUBECQ
Pharmacie.....	
Physiologie.....	
Zoologie et Parasitologie	
Médecine expérimentale	

MM. LACOSTE (Histologie). PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales).

R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale).

AGRÈGÉS EN EXERCICE :

R. UNIV. MM.	MM.
Anatomie... BIBLIOTHEQUE DUFOUR	LOUBAT
Physiologie... LEIDEN N.	MASSE
	DARGET
	N.
Médecine générale.....	Obstétrique..... RIVIÈRE
	Ophtalmologie..... BEAUVIEUX
	Oto-rhino-laryngologie.. DESPONS
	Dermatologie et Syphiligraphie.. JOULIA
	Physique médicale..... N.
Chirurgie générale.....	Chimie générale pharmaceutique et toxicologique..... N.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

MM.	MM.
Médecine opératoire....	CABANNES (en congé)
Accouchements.....	AURIAC
Pathologie médicale....	J. BEAUVIEUX
Puériculture.....	CASTAGNOU
Zoologie et parasitologie	GIRARD
Médecine légale.....	MESNARD
Urologie.....	MOUREAU
Législation pharmaceut.	PETITEAU

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes N.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MA FEMME.

A MADemoisELLE LE DoctEUR AMIAUD

A MES AMIS

A MES CAMARADES DE L'INTERNAT,
DES LABORATOIRES D'HISTOLOGIE
ET DE MÉDECINE EXPÉRIMENTALE

A MES MAÎTRES DES HÔPITAUX

Externat

MONSIEUR LE DOCTEUR CHARBONNEL (1932)

MONSIEUR LE DOCTEUR SECOUSSE (1932)

Internat

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. LEURET (1933)

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PIÉCHAUD (1933)

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. LEURET (1934-1935)

MONSIEUR LE PROFESSEUR DUPÉRIÉ (1933-1936)

MONSIEUR LE PROFESSEUR MAURIAC (1936-1937)

MONSIEUR LE PROFESSEUR DUPÉRIÉ (1937-1938)

A MES MAÎTRES DES CONFÉRENCES D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

MONSIEUR LE DOCTEUR LANGE

MONSIEUR LE DOCTEUR PHILIP

MONSIEUR LE DOCTEUR PAULY

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BROUSTET
A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ FONTAN

A MES AMIS
LES DOCTEURS DUBARRY, SARIC, DEPRECQ.
BARROUX, LAFON, CAILLON

A MONSIEUR LE DOCTEUR QUERCY

A MONSIEUR LE DOCTEUR BAUDRIMONT
DOCTEUR ÈS-SCIENCES
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

En témoignage de déférente amitié.

A MONSIEUR LE DOCTEUR DURAND
PROFESSEUR A L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE LIMOGES

Hommage respectueux.

A MON MAÎTRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR E. LEURET
PROFESSEUR D'HYGIÈNE
MÉDECIN DES HÔPITAUX
MÉDECIN-CHEF DU SANATORIUM XAVIER-ARNOZAN
MÉDAILLE D'OR DE L'ASSISTANCE PUBLIQUE
MÉDAILLE DES ÉPIDÉMIES
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Mon cher Maître,

J'ai passé dans votre service mes premières années d'internat.

Les qualités de votre esprit si prompt à dégager le fait clinique essentiel, comme à saisir le moindre travers, ne pouvaient que me séduire.

Vous m'avez fait aimer la phtisiologie que vous enseignez avec tant d'enthousiasme.

Depuis, les années se sont écoulées. Mais ne dit-on pas que l'on revient toujours à ses premières amours.

A MON MAÎTRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR P. MAURIAC
DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX
PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE
CORRESPONDANT NATIONAL DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Mon cher Maître,

Par l'exemple de votre sens clinique et votre prestigieux enseignement, vous êtes un de ceux qui ont le plus contribué à faire de moi un médecin,

A MON MAÎTRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR A. LACOSTE
DOCTEUR ÈS-SCIENCES
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Mon cher Maître,

Depuis bientôt huit ans, j'ai mis bien souvent votre patience à l'épreuve. Néanmoins, j'ai toujours trouvé près de vous, dans notre travail de tous les jours, l'accueil bienveillant et le réconfort qui m'ont souvent rendu confiance.

Vous n'avez ménagé, dans la réalisation de nos recherches communes, ni les ressources de votre documentation qu'éclaire une critique perçante, ni votre temps.

Vous seul, savez ce que je vous dois.

A MON MAÎTRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR DUPÉRIÉ
PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE
MÉDECIN DES HÔPITAUX
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Mon cher Maître,

J'ai déjà passé dans votre service la moitié de mes dix stages d'internat.

A votre contact, chaque jour, au lit du malade, à l'amphithéâtre et au laboratoire, j'ai acquis le plus clair de ma formation médicale.

Vous avez cependant encore beaucoup à m'apprendre et je crains que mes années de clinicat ne s'écoulent rapidement.

Soyez assuré, mon cher Maître, de ma très profonde gratitude.

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. DUBREUIL

PROFESSEUR D'ANATOMIE GÉNÉRALE ET D'HISTOLOGIE
DIRECTEUR DE L'INSTITUT PASTEUR DE BORDEAUX
CORRESPONDANT NATIONAL DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Mon cher Maître,

Vous n'avez pas voulu que je fasse une thèse d'histologie pure, mais dans ce travail de médecine expérimentale, l'histologie tient une place prépondérante.

Il ne pouvait en être autrement, puisque dès mes premières années d'étude, votre laboratoire m'a été ouvert. La simplicité et la précision de votre science, d'abord, votre bienveillance constante à mon égard, ensuite, m'y ont attaché.

Que vous dire, sinon que je suis fier d'être votre élève.

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. AUBERTIN

PROFESSEUR DE MÉDECINE EXPÉRIMENTALE
MÉDECIN DES HÔPITAUX
CROIX DE GUERRE
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Mon cher Maître,

Pendant la préparation de cette thèse qui a duré plus de trois ans, j'ai eu des moments où la tâche m'a paru dépasser mes possibilités. Alors, vous avez su me montrer que le travail le plus aride en apparence pouvait donner une véritable satisfaction de l'esprit.

D'une masse considérable de documents, vous avez extrait, mis en lumière et discuté les faits essentiels, si bien que tout ce qu'il y a d'original dans ces recherches vous est dû.

Croyez, mon cher Maître, à ma reconnaissance et à mon admiration.

ÉTUDE HISTO-PHYSIO-PATHOLOGIQUE DES HÉPATITES EXPÉRIMENTALES

CHEZ DES CHIENS INTOXiquÉS PAR LE PHOSPHORE,
LE TÉTRACHLORURE DE CARBONE
OU A CANAL CHOLÉDOQUE RÉSÉQUÉ

INTRODUCTION

Les médecins du siècle dernier se sont attachés à trouver l'explication et la pathogénie des troubles observés en clinique dans les altérations anatomiques des organes. Une œuvre gigantesque a permis ainsi d'obtenir une foule de notions nouvelles, anatomo-cliniques, qui ont servi de bases à plusieurs classifications de syndromes pathologiques pour un certain nombre de viscères.

Une réaction contre cette conception morphologique s'est produite à la fin du siècle dernier et au début de ce siècle sous l'influence des progrès accomplis dans la connaissance de la physiologie et plus spécialement de la biochimie. C'est ainsi par exemple qu'à la notion des néphrites interstitielles et des néphrites épithéliales, on a substitué celle des néphrites azotémiques, des néphrites mixtes et des néphrites albuminuriques et plus récemment encore celle des néphrites et des néphroses. Une telle révolution n'a sans doute pas pu être opérée de

manière aussi radicale en ce qui concerne la pathologie hépatique. Mais il n'en reste pas moins qu'un grand nombre de travaux ont eu pour but de mettre en évidence les troubles des diverses fonctions du foie et ont permis d'introduire la notion des insuffisances dissociées.

Cette façon de penser a eu pour conséquence de faire passer au second plan l'intérêt des études anatomo-pathologiques aux yeux des cliniciens. Tandis qu'autrefois il était de règle de pratiquer les autopsies des sujets dont on avait suivi la maladie dans les salles des hôpitaux, et de faire faire des prélèvements des divers organes en vue d'examens histologiques, d'ailleurs forcément très grossiers, depuis plusieurs années, cette pratique tend à se perdre et ce n'est plus guère que dans quelques cas où la complexité, voire l'imprécision des faits observés au lit du malade a conduit à faire un diagnostic incertain ou hasardeux que le médecin se risque à demander au cadavre une information que ce dernier, comme pour se venger, lui refuse d'ailleurs parfois.

Cependant, à l'aide de techniques nouvelles, les histologistes, travaillant sur des pièces fraîches et saines d'animaux normaux, sacrifiés en divers états physiologiques, se sont attachés, depuis un certain nombre d'années, à étudier les aspects fonctionnels des cellules. Une science nouvelle est née, l'histophysiologie, dont les découvertes ont éclairé déjà quelques problèmes biologiques et permis d'acquérir des lueurs sur plusieurs autres.

De même que, pour le médecin, l'anatomie conduit à l'anatomopathologie et la physiologie à la physiopathologie, il faut souhaiter que, de plus en plus, l'histophysiologie conduise à une histophysiopathologie. Malheureusement les pièces cadavériques ne peuvent être d'aucun secours à cet égard. Seules des biopsies pratiquées chez le malade à l'occasion d'une intervention chirurgicale sont susceptibles de présenter de l'intérêt. Mais il est évident qu'un tel matériel ne pourra jamais être obtenu aisément. C'est la raison pour laquelle l'histophysio-

pathologie doit être avant tout tributaire de la médecine expérimentale.

Telle est l'idée directrice qui a guidé MM. les Professeurs Aubertin et Lacoste lorsqu'ils nous ont proposé de reprendre à ce point de vue l'étude des hépatites expérimentales chez le Chien, étude qui fut faite jusqu'à ce jour le plus souvent dans un but d'intérêt exclusivement anatomique. Afin de pousser nos examens fonctionnels et histologiques à un certain degré de précision, nous avons, d'accord avec eux, limité notre sujet aux cas des hépatites toxiques produites par le phosphore ou le tétrachlorure de carbone et à celui des hépatites consécutives à la ligature du canal cholédoque. Nous avons ainsi réalisé des expériences généralement de longue durée, chez seize chiens; et chez la plupart d'entre eux nous avons pratiqué préalablement et à divers stades de l'évolution du processus pathologique, de multiples examens biologiques et histologiques, à l'aide de nombreuses épreuves fonctionnelles et de biopsies effectuées aussitôt après la réalisation de ces dernières.

La confrontation des résultats obtenus de part et d'autre ne nous a certes pas permis d'arriver à superposer exactement tel trouble fonctionnel à telle modification cytologique. L'histophysiopathologie est une science naissante et les bases sur lesquelles elle s'appuie sont encore mal étayées. Du moins avons nous pu :

1° Préciser les tests fonctionnels les plus sensibles, les plus spécifiques, les plus fréquents et les plus durables de l'insuffisance hépatique chez le Chien ;

2° Apporter notre contribution à l'étude des tests morphologiques d'intégrité ou d'altération du foie et souligner, à cet égard, l'importance du chondriome ;

3° Montrer que, dans l'ensemble, il existe ordinairement une concordance assez exacte entre ces deux groupes de tests.

Par ailleurs, l'observation prolongée d'animaux ayant subi une intoxication par le phosphore ou le tétrachlorure de car-

bone nous a permis de mettre en relief l'importance du parenchyme de luxe du foie, ainsi que le potentiel et les modes réactionnels fort curieux de réparation et de cicatrisation des lésions.

Enfin, chemin faisant, nous avons été amenés à étudier divers aspects anatomiques particuliers que nous nous sommes efforcés d'interpréter, tels que la néoformation de canalicules biliaires après la résection du cholédoque.

Grâce à l'outillage perfectionné du Laboratoire de M. le Professeur Dubreuil, nous avons pu illustrer chacune des notions auxquelles nous avons abouti par un certain nombre de microphotographies ou de dessins appropriés.

PREMIÈRE PARTIE

TECHNIQUES GÉNÉRALES, EXPÉRIMENTALES

ET HISTOLOGIQUES

LÉSIONS ÉLÉMENTAIRES OBSERVÉES

AU COURS DES HÉPATITES EXPÉRIMENTALES

CHAPITRE PREMIER

TECHNIQUES GÉNÉRALES, EXPÉRIMENTALES ET HISTOLOGIQUES

Le but poursuivi dans ces recherches a été de confronter les données de l'exploration fonctionnelle du foie et les images histologiques de cet organe observées au même moment de l'évolution d'une insuffisance hépatique artificiellement créée chez le chien. A ce point de vue particulier, les résultats les plus intéressants sont fournis par la comparaison des cas suivant leur gravité, quel que soit le moyen utilisé pour réaliser l'insuffisance hépatique. Aussi, ne s'est-on pas attaché à l'étude systématique des lésions et des troubles fonctionnels déterminés par l'introduction dans l'organisme de l'animal d'un toxique spécial. Plusieurs moyens d'agression hépatique ont été utilisés et les modalités mêmes de leur application ont été variées, modifiées, dans le but d'obtenir des états d'insuffisance hépatique différents les uns des autres et de déterminer à propos de chacun de ces cas les rapports éventuels entre les altérations histologiques observées et l'état des tests d'insuffisance fonctionnelle.

A) Conduite générale des expériences.

Pour donner plus de rigueur aux résultats, les animaux ont été tous soumis au même régime standard pendant tout le cours de l'expérimentation.

Ce régime comprend 300 gr. de viande dégraissée, 300 gr. de pain, 40 gr. de végétaline, 10 gr. de sel et de l'eau à volonté. Il a toujours été absorbé en entier par les animaux, sauf dans quelques cas, signalés dans l'exposé analytique des

résultats, où des chiens gravement atteints ne s'alimentaient que peu ou pas du tout.

Après cette phase de mise en équilibre alimentaire, indispensable d'ailleurs chez les chiens récemment conduits au laboratoire et dont l'état physique est souvent déficient, on a pratiqué les explorations fonctionnelles de départ. Celles-ci, dont le détail est exposé ci-dessous, ont porté sur les principales fonctions du foie et des reins, et ont été réalisées en un minimum de temps, généralement en trois jours, de façon à représenter, aussi fidèlement que possible, l'état fonctionnel à un moment déterminé. On obtient ainsi un « *instantané hépatique* » élargi et cet ensemble d'épreuves, par la multiplicité des fonctions qu'elles mettent en jeu, compense la durée nécessairement un peu prolongée du temps d'exploration.

L'agression hépatique proprement dite est ensuite mise en œuvre. Celle-ci est d'ordre toxique ou d'ordre mécanique.

Par la suite, à des intervalles précis, arbitrairement choisis ou imposés par l'évolution de l'hépatite, on refait, dans les mêmes conditions, les explorations fonctionnelles. Celles-ci terminées, on prélève un fragment de foie, soit en sacrifiant l'animal, soit en réalisant une biopsie de l'organe sous anesthésie générale.

Des biopsies consécutives chez le même animal, des biopsies étagées dans des temps variables chez divers animaux et le sacrifice terminal des sujets, précédés dans tous les cas d'une exploration fonctionnelle complète, ont fourni un ensemble de documents permettant l'étude des divers degrés d'insuffisance hépatique, depuis la plus légère jusqu'aux plus graves, à un stade déterminé et au cours de l'évolution progressive ou régressive des hépatites réalisées.

B) Les épreuves fonctionnelles.

Les épreuves fonctionnelles ont visé à explorer le plus grand nombre possible de fonctions du foie tout en surveillant le fonctionnement des reins. Les unes ont été de réalisation facile : celles dont la technique est depuis longtemps bien

réglée chez le chien. D'autres, plus incommodes, ont fait surgir des difficultés quelquefois assez imprévues qui ont gêné les premiers temps de l'expérimentation. D'autres, enfin, n'ont pu être appliquées au chien. C'est le cas de l'épreuve de Quick au benzoate de soude, si utile en clinique humaine, mais inapplicable au chien. Cet animal est, en effet, un carnivore et de ce fait la conjugaison de l'acide benzoïque avec le glycocholle qui conduit à la synthèse de l'acide hippurique, principe même de la méthode, s'effectue chez lui au niveau du rein et non au niveau du foie.

Au total, les explorations ont consisté, outre l'analyse des urines et le dosage des principaux éléments du sang, en épreuves du Rose bengale, de la galactosurie provoquée, de la tolérance au glucose et à l'insuline, de la phénolsulfonephtaléine, de la constante d'Ambard. Pour plus de clarté, il est bon de les étudier sommairement en les classant par rapport aux organes ou fonctions qu'elles explorent.

1° EPREUVES D'EXPLORATION DES FONCTIONS HÉPATIQUES.

a) *Fonction glucidique.*

Glycémie à jeun — épreuve de tolérance au glucose, épreuve de tolérance à l'insuline, glycosurie alimentaire, épreuve de la galactosurie provoquée, dosage du glycogène hépatique après les biopsies.

Les courbes de tolérance au glucose ont été obtenues en faisant absorber aux animaux, à jeun depuis quatorze heures 30 gr. de glucose dissous dans 400 cc. d'eau et en dosant la glycémie (méthode Hagedorn et Jensen) avant et toutes les quinze minutes après, pendant cinq heures.

Pour les courbes de tolérance à l'insuline, 5 unités d'insuline sont injectées dans les veines des animaux, à jeun depuis vingt-quatre heures, la glycémie étant établie avant et pendant trois heures consécutives, toutes les cinq minutes la première heure, tous les quarts d'heure la deuxième heure, toutes les vingt minutes la troisième heure.

Pour réaliser l'épreuve de galactosurie provoquée, on injecte 15 gr. de galactose (Hépatodiagnose) dissous dans 200 cc. d'eau par sonde intragastrique aux chiens à jeun depuis la veille au soir. Au préalable on a soin de vider la vessie par cathétérisme urétral. On recueille ensuite séparément les urines émises pendant les deux premières heures (premier échantillon), puis pendant les troisième et quatrième heures (deuxième échantillon), puis de la cinquième à la dixième heure (troisième échantillon), et enfin de la dixième à la vingt-quatrième heure (quatrième échantillon). Souvent, il a été nécessaire de sonder les animaux, au moins pour obtenir les urines des premiers et deuxièmes échantillons. Cette épreuve a servi, en outre, à apprécier les troubles du métabolisme de l'eau.

Les résultats obtenus chez de nombreux chiens normaux nous permettent de dire que l'on ne peut tenir compte dans l'appréciation de cette épreuve ni de la quantité totale de galactose éliminé qui a varié dans des proportions importantes, ni de la concentration de ce galactose dans les urines des deux premiers échantillons, laquelle oscille dans de larges proportions. Seule paraît pathologique la présence de galactose en quantités dosables dans le troisième échantillon et à *fortiori* dans le quatrième échantillon d'urine.

b) *Fonction biliaire.*

L'étude directe de la bile n'a pas été pratiquée du vivant de nos animaux. Quelques tentatives de tubage duodénal du chien effectuées sous écran avec le tube opaque, se sont révélées de réalisation très laborieuse et d'autre part, il ne pourrait pas être question ici d'utiliser les diverses méthodes de fistule biliaire.

C'est donc à la rétention de certains éléments de la bile dans le sang et à l'excrétion de ses constituants que l'on s'est adressé pour explorer la fonction biliaire : bilirubinémie (technique de Van den Bergh), cholurie, cholalurie, urobilinurie et accessoirement, recherche des pigments biliaires dans les selles.

c) *Fonction chromagogue.*

Le Rose bengale, comme l'avait noté Rosenthal, disparaît normalement plus vite de la circulation sanguine chez le chien que chez l'homme. Cette circonstance nous a amené à rapprocher l'horaire des prises de sang.

La technique a consisté à faire des prélèvements de sang cinq, quinze et trente minutes après l'injection dans les veines de 4,5 mgr. de Rose bengale par kilo de poids du corps. Chez les chiens normaux, les chiffres trouvés dans ces conditions sont ordinairement de l'ordre de 8 à 10 mgr. au bout de cinq minutes, de 3 mgr. au bout de quinze minutes, le sérum ne contenant plus de colorant au bout de trente minutes. Dans l'exposé des résultats des épreuves au Rose bengale, les trois chiffres successifs correspondent aux dosages faits cinq, quinze et trente minutes après l'injection.

d) *Fonction protidique.*

Le métabolisme azoté a été étudié par le dosage des éléments du sang et de l'urine des animaux. Ces dosages ont été effectués par M. R. Martinet et leurs résultats font partie d'une étude plus spéciale du métabolisme azoté, effectué parallèlement au présent travail.

Sang : Urée (méthode au xanthydrol), protéines totales (différence entre le dosage de l'azote total et de l'azote non protéique), quotient albumineux, polypeptides (méthode de Goiffon et Spaey), acides aminés et ammoniacque (méthode de Soerensen), azote non protéique (méthode de Grigaut et Thierry), acide urique (méthode de Folin et Denis), créatine et créatinine (méthode de Folin), azote résiduel (différence entre l'azote total par la méthode de Kjeldhal et l'azote uréique par la méthode au xanthydrol).

Urines : Urée (méthode au xanthydrol), coefficient de Maillard, albumoses, azote résiduel (différence entre l'azote total par la méthode de Kjeldhal et l'azote uréique par la méthode au xanthydrol), polypeptides, acides aminés + ammoniacque (méthode de Soerensen), azote non protéique (kjeldhalisation),

acide urique (méthode de Folin et de Denis), créatine et créatinine (méthode de Folin), indican, scatol.

e) *Fonction lipidique.*

Cette fonction a été explorée par le dosage ou la recherche des éléments suivants :

Sang : cholestérol (méthode de Grigaut), lipides totaux (méthode d'Adam) ; *urines* : acétone.

f) *Fonction chlorée.*

Le métabolisme chloré a été étudié par les recherches suivantes :

Sang : chlore total, rapport chloré (méthode de Laudat) ; *urines* : chlorures.

g) *Fonction sanguine.*

Cette fonction a fait l'objet des recherches suivantes :

Temps de saignement, temps de coagulation ; taux des hématies et des leucocytes ; dosage du fibrinogène du sérum (procédé de Dulière).

h) *Fonction aqueuse.*

Le métabolisme de l'eau a pu être apprécié grâce à l'épreuve de la galactosurie provoquée. Celle-ci chez le chien normal détermine une excrétion d'au moins 200 cc. d'eau dans les deux premières heures. La troisième et la quatrième heure, la diurèse baisse. Elle reprend dans les heures qui suivent. Au contraire, l'animal dont le foie est lésé urine beaucoup moins de 200 cc. dans les deux premières heures de l'épreuve, la diurèse ne s'établissant normale que dans le troisième et quatrième échantillon. Il existe, en somme, de l'opsiurie, que l'épreuve de la galactosurie provoquée met facilement en évidence.

2° EPREUVES D'EXPLORATION DES FONCTIONS DU REIN.

Les épreuves ont consisté en dosage de l'azotémie et de l'azoturie, établissement de la constante d'Ambard, taux d'élimination de la phénol-sulfone-phtaléine (P.S.P.), recherche de

l'albuminurie, de la cylindrurie, examen cytologique des urines.

L'épreuve de l'élimination de la P.S.P. a été pratiquée de la manière suivante : après sondage vésical, le chien reçoit par injection intraveineuse 3 mgr. de P.S.P. dissous dans 2 cc. d'eau et par sonde gastrique 200 cc. d'eau. Après soixante-dix minutes, l'urine est prélevée par un nouveau sondage et le taux d'élimination de la P.S.P. calculé au colorimètre par comparaison avec la solution étalon. Dans ces conditions expérimentales, le chien normal élimine de 60 à 70 p. 100 du colorant injecté.

Pour toutes les recherches des constituants du sang et des urines, les examens ont porté sur les urines de vingt-quatre heures, recueillies en présence de thymol et sur le sang prélevé le matin à jeun.

C) La technique d'agression hépatique en général.

Les divers états d'insuffisance hépatique ont été réalisés par l'administration de toxiques d'une part, par la ligature du cholédoque d'autre part.

Les toxiques utilisés ont été le tétrachlorure de carbone et l'huile phosphorée au 1/1.000^e qui nous ont paru les plus maniables et les plus aptes à déterminer les lésions électives du foie.

Le tétrachlorure de carbone a été administré à des doses variables, dont le maximum en une fois a été de 4 cc. par kilo, sous forme d'intoxication unique ou d'intoxications répétées à des intervalles qui seront indiqués dans l'étude analytique des faits. Le toxique a toujours été donné aux animaux à jeun, par sonde gastrique, le plus souvent, les chiens ont supporté sans dommage apparent cette intoxication. Certains de ces animaux ont vomi ou ont présenté de la diarrhée.

Comme le but poursuivi n'était pas de déterminer les répercussions exactes de telle ou telle dose du toxique utilisé, ces incidents qui sont cependant relatés exactement dans les observations, n'ont pas nui à la poursuite générale de l'expérimentation.

L'huile phosphorée au 1/1.000° a été administrée en injections sous-cutanées ou en ingestions par sonde gastrique. Les doses et les délais d'inoculation, comme avec le tétrachlorure de carbone, ont été différents suivant les cas.

La ligature du cholédoque a été réalisée après laparotomie chez le chien endormi au chloralose par section entre deux ligatures du canal biliaire commun. Dans tous les cas, la vésicule biliaire a été laissée en place avec canal cystique perméable.

D) L'étude histologique.

L'étude histologique, complément indispensable de l'étude expérimentale, a été faite à des temps convenablement choisis chez les divers animaux, aussitôt après la fin des séries d'épreuves d'exploration fonctionnelle, par biopsie hépatique ou après sacrifice de l'animal.

Pour tuer les animaux, nous avons eu recours à la piqûre du bulbe. Les biopsies du foie ont été pratiquées chez les chiens légèrement chloralosés.

Dans tous les cas, la fixation de fragments convenablement taillés de foie ou de divers organes a été faite aussitôt après le prélèvement des pièces. Les rares examens qui ont porté sur un matériel nécropsique, quelques animaux étant morts pendant la nuit, n'ont pas été pris en considération.

Divers ordres d'examens ont été réalisés :

1° Examen général après fixation avec liquide de Hollande, de Bouin ou de Zenker et coloration par l'hématéine-éosine ou l'hématéine picro-ponceau ;

2° Etude du chondriome après fixation au liquide de Tupa ou de Helly et coloration par l'hématoxyline au fer de Regaud ;

3° Etude du réticulum par imprégnation argentique selon les méthodes de Rio Hortega et de Bielchowski après fixation au formol ;

4° Etude du glycogène après fixation au Bouin ou au Hollande par la méthode de Best ;

5° Etude des graisses sur coupes à congélation de fragments fixés au formol par les méthodes courantes : sulfate bleu de Nil et Soudan III ;

6° Etude histochimique des pigments par les méthodes appropriées de détermination de ces inclusions : méthodes de Mac Callum pour le fer, méthode au cyanol pour l'hémoglobine, dépigmentation par l'acide chlorique, etc...

Les images histologiques les plus démonstratives ont été photographiées pour illustrer la description des lésions. Un certain nombre des clichés obtenus ont pu être utilisés directement. D'autres, ceux surtout qui concernaient des plagés de chondriome ou de réticulum ont dû subir quelques modifications en vue de la reproduction. Ils ont été repris au crayon carbone ou à l'encre de chine, les détails étant soulignés après contrôle de la préparation au microscope.

CHAPITRE II

LESIONS ELEMENTAIRES OBSERVEES AU COURS DES HEPATITES EXPERIMENTALES

Les divers procédés expérimentaux utilisés (tétrachlorure de carbone, huile phosphorée, ligature du cholédoque) ont permis d'obtenir des intoxications graves, moyennes ou légères. Au cours de ces dernières, en particulier, les animaux ont été étudiés pendant plusieurs mois, simultanément au point de vue histologique, grâce à la pratique des biopsies hépatiques successives, et au point de vue fonctionnel. Un point commun à ces divers modes d'agression hépatique a été de réaliser des lésions le plus souvent exclusivement hépatiques.

Les aspects histologiques observés varient avec chaque cas, ou mieux, avec chaque groupe de cas, par l'intensité, la répartition, les caractères des lésions cytologiques majeures.

Mais ces aspects si divers résultent, en somme, de combinaisons variées de réactions tissulaires élémentaires qu'il convient de mettre en évidence tout d'abord.

Schématiquement, on peut distinguer, quel que soit d'ailleurs, leur ordre d'apparition, question qui ne sera pas envisagée dans ces recherches :

- 1° Les lésions élémentaires des cellules hépatiques ;
- 2° Les lésions élémentaires du conjonctif et des vaisseaux
- 3° Les lésions élémentaires des voies biliaires.

1° LESIONS ELEMENTAIRES DES CELLULES HEPATIQUES

Travaux antérieurs concernant les lésions cytoplasmiques de la cellule hépatique dans divers états expérimentaux.

Les nombreux travaux consacrés, depuis une trentaine d'années, à l'étude expérimentale des lésions élémentaires de la

cellule hépatique, peuvent actuellement, après avoir paru se compliquer à l'excès, se ramener à des données fort simples.

Les techniques courantes, comme il résulte des travaux de Fiessinger (1908), de Mayer, Rathery et Schaeffer (1910) conduisent à distinguer, dans les foies lésés expérimentalement à l'aide de techniques très variées, deux aspects pathologiques de la cellule hépatique.

L'un est représenté par un *état sombre* de la cellule (dégénérescence atrophique ou homogénéisation protoplasmique) dû à la fusion progressive des granulations cytoplasmiques en une masse amorphe. Le noyau est fréquemment irrégulier et se colore en masse. Le volume de la cellule paraît réduit.

L'autre est représenté par un *état clair* de la cellule hépatique (cytolyse protoplasmique de Mayer, Rathery et Schaeffer) dû à la raréfaction des granulations et à l'apparition d'espaces clairs intraprotoplasmiques. Le noyau reste normal ou est altéré, irrégulier et fragmenté. Le volume de la cellule paraît augmenté.

L'utilisation des techniques mitochondriales a permis de préciser ces aspects déjà nettement décrits et a apporté un élément de plus à l'étude des cellules hépatiques altérées.

Une première observation, d'un intérêt primordial, a été faite par Policard (1909) qui, sur le foie de chiens intoxiqués par des injections intraveineuses d'acide arsénieux, constate par coloration par la méthode de Regaud la *transformation granuleuse du chondriome*.

Les filaments mitochondriaux se fragmentent en deux ou trois grains arrondis. Les grains gonflent et il se produit une transformation chimique de leur substance se traduisant par une diminution de leur affinité pour l'hématoxyline débutant au centre du grain. Dans la même cellule, on trouve d'ailleurs des grains très colorés et des grains d'aspect vésiculaire.

Ces trois termes : aspect granuleux, hyposidérophilie, vésiculation du chondriome sont des lésions qualitatives retrouvées par Fiessinger et Lyon-Cahen (1910), Grynfeldt et Lafont (1921), Noël et Rosier (1924), Martin (1927), et par tous les

auteurs qui ont étudié le chondriome des cellules hépatiques pathologiques.

Comment se comporte le chondriome dans les cellules claires et dans les cellules sombres ?

Dans les *cellules sombres*, les travées protoplasmiques de toute la cellule sont massivement colorées en noir (Policard, 1908): la substance mitochondriale a diffusé dans tout le cytoplasme. Fiessinger et Lyon-Cahen (1910) d'abord, puis Fiessinger et Wolf (1922) ont bien étudié cette condensation du chondriome dans la cellule sombre. Les mitochondries ne sont plus visibles dans la masse homogène, sans vacuoles, du cytoplasme.

On a admis que cette sidérophilie diffuse de la cellule hépatique était due, soit à un artefact consistant dans la diffusion des vacuoles graisseuses imparfaitement conservées par les fixateurs du chondriome, soit à la dissolution des lipoides mitochondriaux dans le cytoplasme (Roberto Chaves, 1921).

Ces altérations du chondriome de la cellule sombre s'accompagnent très souvent de lésions nucléaires. De tels éléments paraissent irrémédiablement altérés ; ce sont les *cellules sénescents* de Martin.

La *cellule claire*, résultant de l'apparition dans le cytoplasme de vacuoles optiquement vides, présente un chondriome raréfié et dispersé dans les travées cytoplasmiques intervacuolaires et à la périphérie de la cellule. C'est la *margination des chondriosomes* décrite par Grynfeltt et Lafont (1921) dans des intoxications légères et chroniques.

Ces auteurs sont allés jusqu'à admettre que cette répartition du chondriome traduisait une attitude de défense de la cellule hépatique. Le chondriome doué d'un véritable chimiotactisme pour la substance toxique se rassemble là où le toxique pénètre dans la cellule, c'est-à-dire à la périphérie.

Ce même aspect clair de la cellule hépatique avec chondriome marginé a été retrouvé dans les foies de chiens à ligature du cholédoque par Hiyeda (1925) et dénommé *clarification*, terme qui a fait fortune.

Cet auteur a eu le mérite de montrer qu'un tel état de la cellule hépatique ne s'accompagnant pas d'altérations importantes du noyau, paraissait correspondre à des lésions relativement peu graves.

A côté de l'étude du chondriome, l'étude des enclaves de la cellule hépatique, excepté celle des enclaves graisseuses, a été peu poussée. En particulier, les variations du glycogène ont fait l'objet de travaux de Aubertin et Hébert (1908) qui ont trouvé cette inclusion très augmentée dans le foie de Lapins et de Cobayes intoxiqués chroniquement par absorption d'absinthe. Ce même corps a été récemment étudié par Sabrazès, de Grailly et Dervillée (1937) qui ont observé une diminution importante au cours d'hépatites légères.

Albot (1934) faisant récemment l'étude analytique des altérations des cellules hépatiques dans les hépatites toxiques expérimentales, constate les liens qui unissent les aspects fonctionnels de ces éléments et les multiples aspects dégénératifs.

« Les cellules claires, dit cet auteur, avec margination des
« chondriosomes, sont très nombreuses au cours des intoxications légères ; parfois l'augmentation de la cellule est
« telle que les sinusoïdes correspondants en sont écrasés. Il
« est difficile d'affirmer qu'il s'agisse d'aspects purement
« physiologiques ; en tout cas, ce sont deux aspects irritatifs
« précoces, initiaux, peut-être réversibles. Parfois, à l'inverse
« des aspects physiologiques, le noyau est pycnotique. »

« Les cellules foncées réalisent la dégénérescence homogène
« atrophique. Dans quelques cas, nous avons pu saisir l'évolution de certaines cellules claires vers l'homogénéisation
« atrophique avec pycnose du noyau. En un point de la cellule, on voit apparaître une zone de protoplasma homogène
« aux colorations trichromiques. La condensation granuleuse,
« d'abord parcellaire, devient générale, les mitochondries disparaissent ; cette mitochondriolyse est le premier stade de la
« dégénérescence cellulaire et il ne persiste plus que quelques
« plastes volumineux ; parfois tout le protoplasme est intensément sidérophile ; le noyau est pycnotique, c'est la dégé-

« nérescence amorphe que Noël Fiessinger a signalée, c'est
« l'homogénéisation de Mayer, Rathery, Schaeffer qui n'est
« peut-être due qu'à la diffusion des lipoïdes dans le proto-
« plasme (Roberto Chaves) et dont l'aspect est si proche de
« celui de la cellule sénescence. »

Constatations personnelles concernant les lésions élémentaires des cellules hépatiques.

Avant de fixer les caractères généraux des lésions du foie provoquées expérimentalement par des procédés divers, il est utile de rappeler les aspects histologiques principaux présentés par cet organe à l'état normal. De tels aspects sont essentiellement variables avec l'état fonctionnel de l'organe et il convient de préciser que l'on a pris pour terme de comparaison le facies histologique du foie du chien normal examiné dix-huit heures après le dernier repas. Sans doute, dans ces conditions, la glande hépatique se trouve-t-elle dans un état de repos physiologique relatif. Peut-être aurait-il été préférable de localiser les examens au cours d'une période plus active. Mais diverses considérations et notamment des nécessités d'ordre opératoire ont imposé la technique adoptée.

Les résultats obtenus dans ces conditions chez le chien soumis à un régime mixte fixe concordent dans l'ensemble avec ceux auxquels est arrivé Noël, au cours de ses belles recherches sur l'histophysiologie de la cellule hépatique.

Le foie du chien est un foie à lobules fusionnés qui présente après des fixations pratiquées dans de bonnes conditions un aspect bigarré fait de zones sombres périlobulaires et de zones claires centrolobulaires et péri-centrolobulaires. La signification de cet aspect et ses variations physiologiques ont été bien précisées par les études de Noël et notamment par les résultats obtenus par cet auteur en appliquant au foie d'une façon systématique les méthodes mitochondriales.

Le lobule hépatique possède une zone périphérique en état de fonctionnement permanent, une zone centrale en état de

repos permanent qui n'entre en fonction que dans des conditions de surcharge des autres zones et une zone intermédiaire, médio-lobulaire, de fonctionnement variable, en rapport avec l'absorption intestinale.

Ces résultats peuvent en gros être appliqués au foie du chien qui, dans sa phase de repos fonctionnel, à la seizième ou dix-huitième heure après le dernier repas, se présente de la façon suivante :

Avec les colorations ordinaires, les lobules hépatiques paraissent relativement clairs, le protoplasme cellulaire étant disposé en travées limitant des plages claires. Un certain nombre de cellules, à la périphérie du lobule et autour de certains espaces portes, ont un protoplasme granuleux formant un fond régulier. Le nombre et l'étendue des plages de cellules granuleuses sont d'ailleurs variables avec les lobules.

Au point de vue du chondriome, il existe des lobules au repos dont la zone claire périshépatique s'étend loin dans le lobule et des lobules dont les cellules ne contiennent que des grains élaborés. Dans les premiers, le chondriome, réparti dans les travées cytoplasmiques intervacuolaires, est surtout formé par des éléments filamenteux, allongés et grêles. Dans les seconds, presque tous les éléments possèdent des grains de sécrétion d'origine mitochondriale, la zone centrolobulaire conservant seule un aspect ordinaire.

Les variations physiologiques des enclaves, notamment des enclaves les mieux définies chimiquement (graisses, glycogène) sont peu significatives, au moins durant la période choisie pour l'exploration. Leur abondance, leur répartition dans le lobule sont, à ce moment, extrêmement variables suivant les animaux considérés.

Au point de vue physiologique, ce sont les variations du chondriome qui se révèlent les plus constantes et les plus fidèles. Ce sont elles qui serviront surtout de test dans les variations que l'on peut rencontrer dans les recherches expérimentales.

a) ASPECT GÉNÉRAL DES CELLULES HÉPATIQUES.

Mises à part la dégénérescence graisseuse et la dégénérescence pigmentaire, les lésions élémentaires des cellules hépatiques observées par les méthodes de cytologie générale n'ont rien de très spécial.

Ce sont des lésions de condensation granuleuse du cytoplasme, de dégénérescence homogène atrophique, des aspects de cellules claires et de cellules sombres exactement comparables à ceux décrits par les auteurs (Fig. 1).

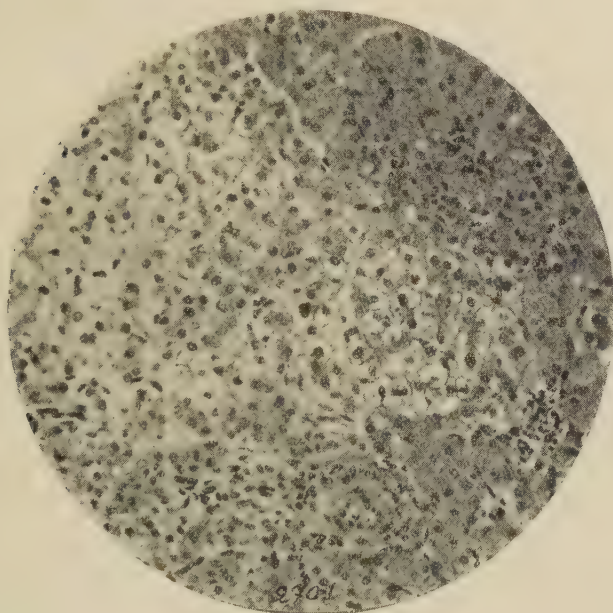


FIGURE 1

Plage diffuse de clarification.

Chien 23. Ligature du cholédoque. Hématéine-éosine. Gr. 200.

b) NOYAU DES CELLULES HÉPATIQUES.

Les lésions nucléaires qui ont été observées sont superposables à celles qui ont été décrites par les auteurs.

Dans l'ensemble, les lésions cytoplasmiques précèdent les lésions nucléaires. Les altérations des noyaux (fragmentation

de la chromatine, pycnose, dégénérescence atrophique) se produisent dans des cellules déjà mortes. Ce sont des phénomènes qui accompagnent le plus souvent la mort cellulaire.

Plus intéressants sont les phénomènes réactionnels que l'on peut rencontrer dans les noyaux des cellules hépatiques au cours des états expérimentaux. Ils consistent en binucléation, images de mitose et d'amitose.

L'état binucléé des cellules hépatiques est une réaction physiologique en rapport sans doute avec le genre d'alimentation de l'animal (Arapoff). Noël a vu qu'il pouvait être influencé chez la Souris par un régime riche en graisses. Un tel état binucléé est assez fréquemment rencontré dans les hépatites expérimentales (Münzer).

La division directe serait le processus de régénération normale du foie adulte et serait à l'origine des cellules binucléées (Clara).

Dans les hépatites expérimentales, les figures de division indirecte des cellules hépatiques ont été rencontrées par de nombreux auteurs. Ziegler et Obolonsky (1888), Oppel (1910) les ont étudiées dans l'intoxication phosphorée et arsenicale. Plus récemment, Clara (1931) leur a consacré un important mémoire.

Ces figures de mitose s'observent dans les stades précoces des hépatites et paraissent être en rapport avec la charge en graisses de la cellule ; la division indirecte ne se fait que lorsque la cellule a perdu sa charge grasseuse (Clara).

Dans un certain nombre de cas, cependant, l'aspect de ces mitoses est celui de manifestations agoniques paraissant accompagner la mort de la cellule. Ce phénomène est assimilable à la *mitonécrose* décrite par Masson dans le foie des grandes toxi-infections.

Enfin, on peut observer des formations cristallines intranucléaires. De telles images avaient été signalées par Browicz (1897-1902). Elles paraissent correspondre à des cristaux d'hémoglobine. Des recherches dues à Weatherford, toutes récentes, ont montré qu'il s'agit sans doute de bases puriques. Ces

images n'ont rien de pathologique. Peut-être leur abondance exagérée est-elle en rapport avec des troubles du métabolisme, mais la question est encore à l'étude.

c) CHONDRIOME.

Les techniques mitochondriales mettent en évidence des modifications importantes et très nettes. On peut les classer de la façon suivante (Fig. 2) :

1° Etat granuleux généralisé des chondriosomes avec disparition complète ou à peu près complète des formes en bâtonnet ou filamenteuses (Fig. 2 [1]).

2° Diminution de la sidérophilie des chondriosomes accompagnée ou non et avec une fréquence plus ou moins grande selon les cellules de vésiculation mitochondriale, de mitochondriolyse ou de fusion des chondriosomes peu colorables en masses irrégulières. Ces images concordent habituellement avec un aspect normal des noyaux cellulaires. Parfois le processus est assez intense pour aboutir à une véritable fonte cellulaire par histolyse (Fig. 2 [5, 6]).

Ces manifestations se traduisent par un état pâle et un aspect plus ou moins homogène des cellules, surtout apparents sur les coupes colorées à l'hématoxyline ferrique.

3° Un aspect clair des cellules hépatiques répondant à ce que l'on décrit habituellement sous le nom de clarification (Hiyeda). Cet aspect se traduit par une augmentation du volume du corps cellulaire, la présence d'énormes vacuoles optiquement vides, entre lesquelles persistent de fins tractus cytoplasmiques qui se raccordent à la périphérie de la cellule à une coque mince de protoplasme. Cette coque est habituellement épaissie au point qui renferme le noyau (Fig. 2 [2, 3, 4]).

Le chondriome réduit à un petit nombre de mitochondries, avec quelques bâtonnets courts parfois, siège dans les travées cytoplasmiques intervacuolaires et dans la couche de protoplasme périphérique. Ainsi se réalise l'aspect décrit par les auteurs sous le nom de margination du chondriome (Grynfeltt et Lafont).

Généralement, ces mitochondries marginées ont, comme forme et comme coloration, une apparence normale ; on peut cependant observer des images de fusion des chondriosomes avec formations de petits blocs sidérophiles anguleux. Les enclaves, dans ces cellules, sont rares et localisées dans les travées cytoplasmiques ; les vacuoles sont optiquement vides.

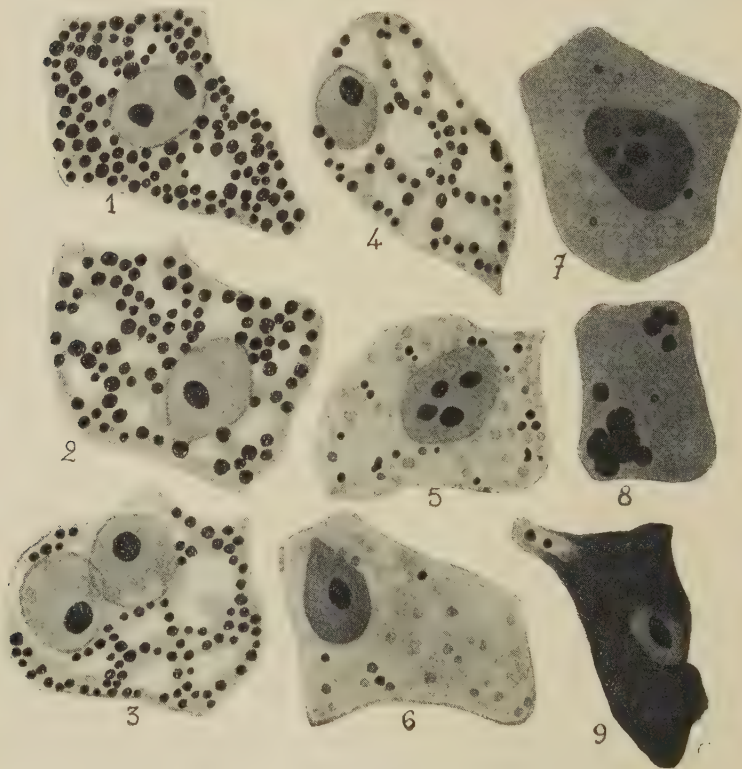


FIGURE 2

Figures demi-schématiques montrant quelques-unes des variations de l'appareil mitochondrial dans les hépatites expérimentales étudiées.

1. Cellule hépatique à chondriome granuleux qualitativement et quantitativement normal.

2, 3, 4. Stades successifs de la clarification cellulaire avec margination du chondriome.

5, 6. Mitochondriolyses et hyposidérophilie des chondriosomes.

7, 8, 9. Evolution de la cellule hépatique en cellule sombre. — 7. Hyposidérophilie diffuse du cytoplasme et mitochondriolyses. — 8. Mitochondriolyses, sidérophilie diffuse du cytoplasme, agrégation des chondriosomes en masses sidérophiles. — 9. Cellule sombre avec atrophie nucléaire.

4° Il existe enfin des cellules dites « cellules sombres ». Ces éléments sont en petit nombre et irrégulièrement dispersés; souvent à l'état de cellules isolées ou par petits groupes. Ils ont un aspect général ratatiné et sont caractérisés par la présence de masses irrégulières homogènes fortement sidérophiles faisant disparaître toute structure définie; le noyau est habituellement en pycnose. Ce sont des cellules dégénérées (Fig. 2, [7, 8, 9]).

Toutes ces images ont été vues par les auteurs qui ont étudié les réactions du foie à diverses intoxications (Fiessinger; Policard; Mayer, Rathery et Schaeffer; Noël et Rosier; Martin; Albot). Cependant l'évolution de ces divers états, leurs relations éventuelles, leur signification précise et la nature fonctionnelle des éléments qui en sont affectés posent des problèmes qui ont été plutôt évoqués que réellement résolus.

Les conditions expérimentales où nous nous sommes placés, la confrontation des résultats des épreuves d'exploration fonctionnelle nous ont permis d'apporter à ce sujet quelques précisions nouvelles.

d) ENCLAVES.

Les variations de deux enclaves principales, les graisses et le glycogène ont une valeur d'importance d'ailleurs très différente.

Normalement, la graisse existe dans les cellules hépatiques des chiens à la 16^e-18^e heure après le repas, sous forme de fines gouttelettes réparties dans le cytoplasme. L'abondance de cette enclave sans altération de la morphologie générale de la cellule (surcharge graisseuse) ou accompagnés de modifications structurales importantes, de pycnose nucléaire (dégénérescence graisseuse) sont des signes trop classiques d'atteinte cellulaire pour qu'il soit utile d'insister sur leur importance. De telles altérations coexistent d'ailleurs avec une répartition anormale ou avec des lésions des autres constituants cytoplasmiques, chondriome et glycogène. Ce dernier corps, en particulier, existe, sous une forme modifiée d'ailleurs, en quantité inversement proportionnelle à celle de la graisse.

Par contre, les variations isolées du glycogène ont, dans les conditions d'expérience où ont été conduites ces recherches, une valeur qu'il est difficile d'apprécier. Sans doute, les grosses variations de cette enclave et plus spécialement son absence dans les cellules hépatiques, constitue un signe de suspension totale ou partielle, transitoire ou définitive du fonctionnement cellulaire. Mais de très nombreuses variations individuelles, indépendantes du cycle fonctionnel de la cellule hépatique étant observées chez le chien, nous avons préféré, pour apprécier la charge glycogénique du foie, avoir recours au dosage chimique.

2° LESIONS ELEMENTAIRES DU TISSU CONJONCTIF ET DES VAISSEAUX.

a) RÉTICULUM, SCLÉROSE.

Dans les stades initiaux des hépatites expérimentales légères, l'hypertrophie réactionnelle du réticulum a été décrite par divers auteurs sous le nom de *réticulose* (Fiessinger).

Cet état est caractérisé, selon Albot, par une hyperplasie réactionnelle de la charpente normale du foie que constituent les fibres grillagées. Il est la conséquence de l'épaississement des fibres existantes et de la néoformation fibreuse. Cette hyperplasie est diffuse dans le lobule et semble secondaire au trouble histo-chimique engendré par les altérations cellulaires hépatiques.

Dans les recherches actuelles, nous avons étudié non pas des hépatites légères dans leur stade initial, mais des hépatites de gravité diverse à des stades variés de leur évolution. Deux ordres de lésions ont été observées : la dégénérescence et l'hyperplasie réactionnelle du réticulum. Dans ce dernier groupe de faits, il nous a été donné non seulement d'observer des images de réticulose localisée, mais encore de suivre l'évolution ultérieure de ce processus réactionnel.

Dégénérescence du réticulum

La dégénérescence du réticulum est une manifestation rare, ne s'observant qu'au cours de lésions hépatiques dégénératives très profondes et définitives, à évolution extrêmement rapide et reconnaissant des causes inflammatoires ou toxiques.

Cette dégénérescence a été rencontrée dans l'hépatite graisseuse aiguë du foie par intoxication phosphorée et dans un cas d'hépatite suppurée à point de départ angiocholitique chez un chien à ligature cholédocienne.

Dans ces circonstances, la dégénérescence du réticulum n'est qu'une manifestation particulière du processus de destruction violente et profonde du parenchyme hépatique en général et ne comporte pas de développements spéciaux.

Hyperplasie réactionnelle du réticulum

Dans les divers ordres d'investigations que comporte le présent travail des modifications réactionnelles du réticulum, de nature et d'intensité variables, ont été observées chez les chiens intoxiqués par le phosphore, les chiens intoxiqués par le tétrachlorure de carbone et les chiens à ligature cholédocienne.

Chez les chiens phosphorés, ce qui a paru dominer c'est une réaction périvasculaire du réticulum coexistant ou non avec des altérations dégénératives du réseau grillagé des autres parties du lobule hépatique. Cette hyperplasie périvasculaire, réalisée à quelque distance de l'adventice du vaisseau, donne lieu à des images en médaillon très typiques dont la lumière et la tunique vasculaires occupent le centre; le réticulum, la périphérie; la région moyenne étant envahie de cellules conjonctives mobiles (Fig. 3).

Au cours des intoxications par le tétrachlorure de carbone obtenues avec des doses suffisantes de ce corps, existent des destructions de cellules hépatiques sur des territoires étendus à topographie centrolobulaire. Après résorption par histolyse et phagocytose des éléments nécrosés, ces territoires ne sont

plus occupés que par un réseau cellulaire résultant de la prolifération des cellules de Kupffer. On peut alors voir la réaction du réticulum consistant en épaissement des fibres déjà existantes et en formation de nouvelles fibres. Ces éléments empruntent comme voie de marche la trame cellulaire et se forment soit à la surface des ectoplasmes cellulaires, soit à leur intérieur même (Fig. 18).

L'observation de ces plages et la comparaison des images fournies par les imprégnations argentiques et les méthodes courantes permet d'assister à des remaniements importants.

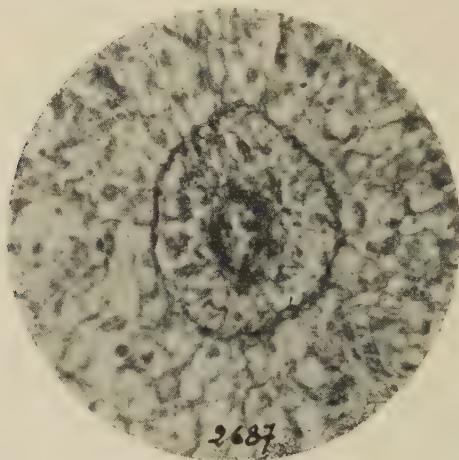


FIGURE 3

Lésions d'endo et de mésoplébite au niveau d'une veine centrolobulaire. Image en médaillon du réticulum en réaction.

Chien 19. Ligature du cholédoque. Imprégnation argentique. (RIO HORTEGA). Gr. 200.

Les fibres du réticulum, primitivement nombreuses, fines, onduleuses, très fréquemment anastomosées les unes avec les autres, s'épaississent, perdent leurs anastomoses, deviennent plus raides, moins onduleuses et se groupent pour former des fibres plus volumineuses revêtant ainsi les caractères morphologiques que l'on est habitué à trouver aux fibres collagènes authentiques. Cette impression de transformation des fibres

du réticulum en fibres conjonctives vraies est confirmée par le fait que de telles fibres deviennent progressivement colorables par le picro-ponceau.

L'évolution de ces zones d'hyperplasie du réticulum, transformées d'ailleurs rapidement par l'apparition à leur intérieur de cellules conjonctives mobiles et de fibres collagènes denses, est assez spéciale pour que l'on ne s'y arrête.

Elle montre, comme en témoigne la succession des images histologiques (Fig. 18, 19, 20, 21), une régression apparente des territoires de réticulose localisée et de sclérose. Ce processus se complique, en outre, de phénomènes de rétraction cicatricielle des plages de sclérose.

La ligature du cholédoque, dans les stades tardifs où elle a été plus spécialement étudiée, s'accompagne d'une cirrhose périlobulaire dans laquelle l'hypertrophie du réticulum prend une grande place. Chronologiquement, en effet, si l'on en croit les images observées dans les zones d'extension des travées scléreuses, l'hyperplasie du réticulum précède l'hyperplasie collagène. Les fibres grillagées hyperplasiées dissocient les travées de Remak en s'insinuant entre les cellules hépatiques, déjà altérées cytologiquement, qu'elles encerclent. Les petits blocs cellulaires isolés par la progression du processus de sclérose sont à l'origine des aspects très spéciaux décrits sous le nom de pseudo-canalicules biliaires.

Il résulte donc des notions précédemment exposées, qu'il existe des relations génétiques étroites et directes entre les fibres du réticulum et les faisceaux conjonctifs qui apparaissent au niveau des plages de sclérose qui se constituent au cours de l'évolution de diverses hépatites expérimentales.

Nous n'évoquerons pas ici les discussions concernant l'interprétation histo-chimique du phénomène qui relèverait pour Nageotte d'une transformation morphologique de la substance intercellulaire, tandis que selon Laguesse, il s'agirait d'une collagénisation des fibres grillagées qui passeraient par les stades successifs de fibres précollagènes, pénecollagènes et enfin collagènes. Nous voulons cependant affirmer, contraire-

ment aux allégations de Martin, la possibilité d'obtenir par les méthodes d'imprégnation argentique (Rio Hortega, Bielschowski) des images très pures et très démonstratives du réticulum du foie normal ou pathologique. D'autre part, l'analyse des caractères morphologiques des fibres fournit des renseignements au moins aussi précieux que ceux qui résultent de leurs affinités colorantes, ainsi que Laguesse, et d'autres l'ont montré depuis longtemps. Elle permet d'assister, par une série de passages tout à fait nets, à la transformation de la trame réticulée du parenchyme hépatique en masses fibreuses collagènes réactionnelles ou cicatricielles caractéristiques du processus de cirrhose.

b) RÉACTIONS VASCULAIRES.

Elles doivent être envisagées au niveau des artères et des veines de divers calibres et au niveau des capillaires.

Les réactions des capillaires, dont la part est certainement très grande dans l'évolution des stades initiaux des hépatites légères, ont été surtout bien étudiés par Martin. Elles consistent en une vaso-dilatation des capillaires localisée ou généralisée dans le lobule. Dans d'autres cas, le gonflement diffus des cellules hépatiques comprime le réseau des capillaires radiés et détermine une gêne circulatoire dont l'importance doit être considérable.

Dans les stades initiaux des hépatites, nous avons observé des lésions de cet ordre. Mais nous voulons surtout attirer l'attention sur les lésions des gros et moyens vaisseaux qui sont précoces dans les diverses hépatites étudiées d'intensité moyenne ou grave.

Les vaisseaux de petit et moyen calibre, centro-lobulaires ou périlobulaires, sont fréquemment le siège de lésions diverses : thromboses par altération des parois et accumulation de débris cellulaires libres ou phagocytés, phénomènes d'angéite plus ou moins importants accompagnés éventuellement d'une infiltration de l'adventice par des cellules conjonctives mobiles,

c) RÉACTIONS CELLULAIRES CONJONCTIVES.

On note dans des conditions variables suivant le mode d'agression hépatique l'existence de phénomènes d'infiltration lympho-conjonctive.

Celle-ci se localise habituellement au tissu conjonctif des espaces de Kiernan et à la paroi de la veine centro-lobulaire. Accessoirement, il peut exister des nids de cellules réactionnelles disséminées dans le lobule. Cet envahissement lympho-conjonctif accompagne, dans leur phase d'activité, les réactions scléreuses.

Les cellules participant à ce processus réactionnel sont des cellules de type lymphoïde, du type des cellules rondes mobiles. Exceptionnellement, ce sont des cellules plasmatiques.

Les cellules de Kupffer réagissent de façon très diverse. Généralement, leur hypertrophie et leur mobilisation sont modérées et limitées aux zones du lobule altérées par le processus toxique.

3° LÉSIONS ÉLÉMENTAIRES DES VOIES BILIAIRES.

Les réactions des voies biliaires s'observent tout spécialement dans la cholostase expérimentale. Elles consistent dans les cas étudiés en réactions de desquamation et d'angiocholite simple ou inflammatoire, des canaux biliaires interlobulaires de calibre varié. Les processus de prolifération vraie de ces canaux sont, dans les stades tardifs, exceptionnellement observés. Il n'en est pas de même des stades précoces de la ligature du cholédoque où la prolifération des canaux biliaires est indubitable.

Dans l'intoxication phosphorée et tétrachlorée, les réactions des voies biliaires sont minimales et contingentes.

■
* *

En résumé, les lésions élémentaires observées au niveau du foie dans les hépatites expérimentales consistent en :

1° Lésions des cellules hépatiques, surtout lésions mitochondriales (état granuleux du chondriome, mitochondriolyses,

hyposidérophilie, clarification et plus rarement homogénéisation du chondriome) accompagnées parfois de lésions nucléaires et de figures de mitoses ; dégénérescence pigmentaire et graisseuse.

2° Lésions du tissu conjonctif : dégénérescence du réticulum, hyperplasie réactionnelle du réticulum se transformant éventuellement en sclérose collagène ; lésions vasculaires au niveau des capillaires du lobule et des vaisseaux de moyen et gros calibre ; infiltration de cellules conjonctives ; réaction des cellules de Kupffer.

3° Lésions des voies biliaires : angiocholite simple ou inflammatoire, prolifération des voies biliaires.

Dans tous les cas, mises à part les dégénérescences très graves du foie, ces lésions élémentaires, diversement groupées, sont parcellaires. Les altérations cellulaires, en particulier les lésions graves qui conditionnent en définitive les troubles fonctionnels, n'atteignent qu'un petit nombre de cellules dans un lobule ou même respectent des lobules entiers.

A côté d'éléments cellulaires manifestement très atteints dans leurs fonctions principales, il subsiste de nombreuses cellules hépatiques intactes dont le fonctionnement doit être normal ou simplement dévié.

DEUXIÈME PARTIE

RECHERCHES PERSONNELLES
HISTO-PHYSIO-PATHOLOGIQUES
SUR LES HÉPATITES EXPÉRIMENTALES
HEZ DES CHIENS INTOXiquÉS PAR LE PHOSPHORE,
LE TÉTRACHLORURE DE CARBONE
OU A CANAL CHOLÉDOQUE RÉSÉQUÉ

CHAPITRE PREMIER

HEPATITES TOXIQUES PAR ADMINISTRATION D'HUILE PHOSPHOREE AU 1/1000°.

I. — TRAVAUX ANTERIEURS.

Les lésions hépatiques de l'intoxication phosphorée expérimentale par ingestion sont très anciennement connues.

Lewin, Erhle tout d'abord (1861) puis Branet (1863), Fritz, Ranvier et Verliac (1862), Lebert et Wyss (1868), Menard (1869) ont décrit chez le Chien et chez le Lapin la dégénérescence graisseuse rapide et mortelle qui succède à l'administration par voie gastrique d'huile phosphorée ou de phosphore émulsionné dans de l'amidon. Les lésions rénales sont dans ces cas relativement peu importantes.

Le volume du foie est généralement augmenté ; sa surface est lisse ; la capsule tendue. Les lobules sont distincts, jaunes à la périphérie, rouge-brun au centre. Dès la cinquième heure, on observe dans les régions périlobulaires un trouble finement granuleux des cellules hépatiques en voie d'infiltration graisseuse. A la trente-sixième heure, les cellules sont fortement infiltrées de graisse « au point qu'il ne paraît y avoir que cela ». Les noyaux ne sont plus visibles et les contours cellulaires sont à peine distincts.

Quand l'intoxication se prolonge, le centre des lobules renferme un pigment biliaire granuleux ou diffus.

Il existe une réaction lympho-conjonctive autour des rameaux de la veine porte. Dans les cas où les animaux ont été intoxiqués à diverses reprises, l'infiltration du tissu cellulaire interlobulaire est considérable.

L'évolution de cette hépatite graisseuse se fait rapidement vers la mort ou est traînante suivant les modalités de l'intoxication. Souvent il existe, au deuxième et quatrième jour, du subictère qui peut persister, s'accompagnant alors de bilirubinémie. On note parfois des phénomènes hémorragiques. Fréquemment, l'hépatite évolue sans ictère.

L'étude cytologique de cette hépatite graisseuse a été refaite par Meersseman (1934). Cet auteur remarque la localisation fréquente des zones de cytotéatonecrose autour des espaces de Kiernan. Les préparations montrent une alternance des zones claires périportales et des zones péricentrolobulaires plus sombres.

Il existe, en outre, une congestion assez marquée et une infiltration lympho-conjonctive des espaces de Kiernan.

A la surcharge adipeuse souvent considérable de ces cellules, se surajoutent des lésions mitochondriales : homogénéisation, hyposidérophilie.

Mais l'ingestion d'huile phosphorée ne détermine pas dans tous les cas la dégénérescence graisseuse du foie.

Déjà Oddo et Olmer (1904) avaient observé après administration d'huile phosphorée à doses croissantes chez le Cobaye, l'absence de ce processus, même chez des sujets où l'intoxication avait évolué rapidement.

En réalité, l'huile phosphorée injectée dans l'estomac des animaux, à des doses convenables, peut donner toute une gamme de transformations histologiques du foie, allant de l'hépatite graisseuse la plus grave à des altérations légères et passagères. L'avantage de la voie gastrique d'intoxication est de léser électivement le foie. Le même toxique, en effet, administré par voie sous-cutanée, détermine des lésions complexes et en particulier des lésions rénales.

L'étude fonctionnelle du foie dans l'intoxication phosphorée a fait l'objet de nombreux travaux. Desqueyroux (1922), Meersseman (1933) ont étudié le métabolisme azoté ; Aldersberg et Minibeck (1935) l'épreuve au galactose et l'épreuve de

Quick ; Aubertin, Lacoste, de Lachaud, et Martinet (1937) les divers métabolismes.

La glycémie est généralement abaissée dans les premiers jours de l'intoxication et la diminution de la tolérance au galactose se traduit par une excrétion exagérée de ce corps au cours de l'épreuve. L'épreuve au benzoate de soude de Quick donne un chiffre bas d'excrétion d'acide hippurique. Le coefficient de Maillard est augmenté. Le taux de l'azote résiduel dans le sang est élevé, le taux de l'urée sanguine restant fréquemment normal. Dans les urines, on note un abaissement du coefficient azoturique et une augmentation du rapport N animé/N total.

De l'ensemble de ces recherches, il ressort que dans l'intoxication phosphorée aiguë, la plupart des fonctions du foie sont touchées et à un degré qui n'est pas souvent réalisé avec les autres toxiques de la cellule hépatique.

II. — RECHERCHES PERSONNELLES.

OBSERVATIONS CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET HISTOLOGIQUES.

Nous avons réalisé une intoxication par l'huile phosphorée au 1/1.000°, administrée par voie gastrique, sous-cutanée, ou gastrique et sous-cutanée chez quatre chiens, dont les observations suivent.

OBSERVATION I

**Dégénérescence graisseuse aiguë du foie
avec néphrite albuminurique. Evolution en sept jours.**
Chien 19. Huile phosphorée au 1/1.000° par ingestion

a) ETUDE EXPÉRIMENTALE:

Vieux chien de 19 kilos qui, après avoir subi au début de juin 1937 les épreuves fonctionnelles du foie et des reins, reçoit le 5 juin, par sonde gastrique, 20 cc. d'huile phosphorée au 1/1.000°.

L'animal paraît aussitôt très fatigué. Il présentait avant l'intoxication de nombreux tics qui s'accusent après l'administration du poison. Le choc dure environ dix minutes. Il persiste toute la journée et les jours suivants un état de fatigue générale.

Le 6 juin, le chien mange peu, le 7 presque rien, le 8 rien; il faut lui faire absorber de l'eau sucrée. Du 8 au 12 juin, on pratique à nouveau les diverses épreuves d'exploration fonctionnelle et le 12 dans l'après-midi, soit sept jours après l'intoxication, on sacrifie l'animal sous anesthésie à l'éther. A ce moment, la température était de $39^{\circ} 9$ et l'état de marasme très grand. A l'autopsie, foie très jaune, grosse rate, reins un peu gros et blancs, infarctus aux deux bases pulmonaires.

On trouvera les résultats détaillés des examens biologiques dans le tableau I.

Il est digne de noter qu'avec une si faible dose de toxique, l'animal a constitué en sept jours une hépatite très grave. Sans doute s'agissait-il d'un chien déjà âgé, mais les épreuves d'exploration fonctionnelle pratiquées avant l'intoxication n'avaient pas révélé d'altérations bien sérieuses si ce n'est un rapport sérine/globuline extraordinairement bas (0,48).

Cet animal a montré une susceptibilité qui n'a pas été retrouvée chez les autres chiens ; le toxique a provoqué chez lui non seulement une hépatite grave, mais aussi une néphrite du type albuminurique.

Il est très curieux que, malgré l'importance des lésions, les épreuves d'exploration de la fonction chromogogue n'aient pas donné des résultats sensiblement pathologiques. Aussi, l'élimination du Rose bengale est restée normale.

La fonction biliaire, par contre, a été notablement altérée: cholurie et hyperbilirubinémie ont été observées. Toutes les fonctions métaboliques se sont montrées très déficientes. Les altérations du métabolisme des glucides se traduisent par des courbes d'hypoglycémie (courbe 1) et d'hyperglycémie

(courbe 2) pathologiques, par une chute considérable du glyco-gène hépatique. Par contre, la galactosurie provoquée a été peu modifiée.

TABLEAU I

1° *Epreuves fonctionnelles*

	Normal	5 à 7 jours après
Hypoglycémie	normale	courbe trainante avec allongement du temps de chute maxima
Hyperglycémie	normale	fortement pathologique
Rose bengale	10-5-1	9-3-2
Galactosurie 1	170-25 ‰	84-9 ‰
Galactosurie 2	310-6,30 ‰	150 9,80 ‰
Galactosurie 3	180-0	230-2,40 ‰
Galactosurie 4	330-0	320-0
P.S.P.	73 ‰	14 ‰
Constante Ambard	0,07	0,12

2° *Analyses d'urines*

Quantité d'urines	1450	1100
Glucose	0 ‰	0 ‰
Chlorures	7,9	7,1
Pigments biliaires	0	présence
Urobiline	0	fort excès
Sels biliaires	0	présence
Urée	22,9	40,3
Maillard	0,08	0,06
Az. résiduel	3,5	7,6
Ac. am. + Az. H ⁴	1,7	2,25
N. non protéique	20,2	26,6
Acide urique	0,05	0,05
Créatine	0,75	traces
Créatinine	0,40	1,6
Indican	léger excès	fort excès
Scatol	léger excès	0
Acétone	0	0
Albumine	0,07	9,50
Cylindres	0	présence
Cellules	0	0

3° Analyses de sang

	Normal	5 à 7 jours après
Chlore total	3,33 ‰	3,81 ‰
Chlore plasmatique	3,57	3,93
Chlore globulaire	2,3	3,25
Chl. glob.-chl. plasm.	0,64	0,84
Cholestérol	1,2	1,1
Lipémie	4	3,1
Bilirubinémie	0	0,025
Urée	0,37	0,35
Protéines tot.	52,1	52,2
Sérine	17	8,9
Globuline	35,1	43,3
Sérine-globuline	0,48	0,25
Polypeptides	0,028	0,032
Ac. am. + Az. H ⁴	0,047	0,064
N. non protéique	0,28	0,63
Acide urique	0,013	0,009
Créatine	traces	traces
Créatinine	0,021	0,015
N. résiduel	0,11	0,47
Rapport azotémique	0,60	0,25
Rapport NU/NR	1,54	0,35
Fibrine	8,1	2,9
Glycogène hépatique		2,59 ‰
Glycogène musculaire		1,52 ‰

Il existe des altérations non moins notables du métabolisme des protides : abaissement de près de moitié du rapport sérine/globuline qui était déjà si bas, azote résiduel quadruplé, augmentation d'ailleurs légère de la polypeptidémie, plus importante de l'azote formol. La créatinémie et l'uricémie, par contre, n'ont pas été modifiées. Les troubles du métabolisme de l'eau sont caractérisés par de l'opsiurie.

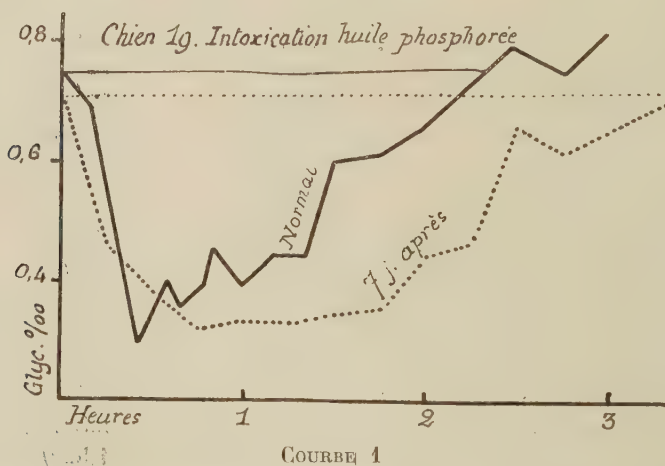
La fonction sanguine s'est montrée très atteinte comme en témoigne la chute considérable du taux du fibrinogène.

Par contre, ni le taux de la cholestérolémie, ni celui de la lipémie n'ont été modifiés.

En résumé, aux altérations graves du foie correspondent des troubles portant sur tous les métabolismes et sur les fonctions sanguine, aqueuse et biliaire. Seule, l'élimination des colorants n'a pas été troublée.

b) ETUDE HISTOLOGIQUE:

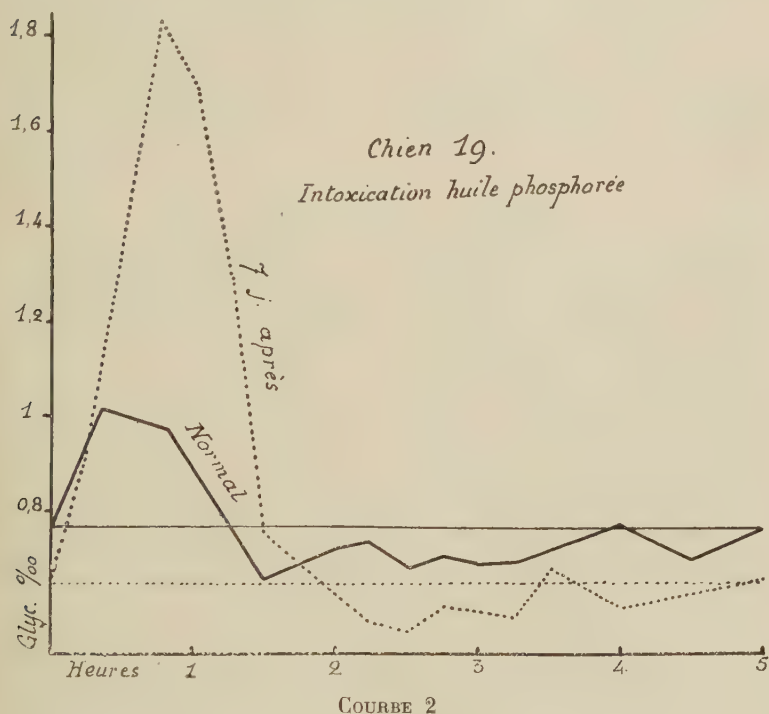
1° *Examen du foie.* Le foie de cet animal est le siège d'une dégénérescence graisseuse étendue dont les manifestations, sans être rigoureusement systématisées, sont parfois périlobulaires, plus souvent prédominantes dans les zones centrolobulaires et péricentrolobulaires. Dans ces régions, bon nom-



bre de cellules hépatiques sont entièrement ou partiellement dégénérées. A la périphérie des lobules et sur une épaisseur variable, les cellules hépatiques quoiqu'infiltrées de granulations graisseuses partiellement confluentes, sont moins gravement atteintes (fig. 4, 6 et 7).

On peut suivre les étapes du processus d'une façon très nette et voir les gouttelettes adipeuses augmenter de nombre, puis confluer en grosses vésicules qui gonflent les cellules en ne laissant subsister du cytoplasme que de fines travées se raccordant à une mince lame périphérique renflée en un point pour contenir un noyau ordinairement déformé et altéré. Dans

les travées cytoplasmiques intervésiculaires, on voit persister quelques éléments du chondriome sous forme de mitochondries granuleuses dont quelques-unes sont encore bien colorables, mais dont d'autres sont déjà pâles et difficiles à mettre en évidence. Dans certaines cellules, les mitochondries sont fusionnées et forment des masses sidérophiles homogènes, irrégulières, plus ou moins importantes (fig. 5).



L'étude du glycogène montre une diminution très importante de cette substance. Elle manque dans la mesure même où la graisse se dépose. Entièrement absent dans les cellules complètement dégénérées, le glycogène se manifeste dans les cellules moins altérées sous forme de granulations fines et rares situées dans les travées cytoplasmiques encore présentes.

Les altérations nucléaires des cellules hépatiques sont variées et vont de la pycnose typique à la surcharge en acide

nucléique libre aboutissant à la formation de plusieurs nucléoles nucléiniens arrondis et de taille variable au sein d'un noyau d'apparence par ailleurs normale. En outre, il existe de nombreuses cellules binucléées.

En plus des lésions dégénératives atteignant plus particulièrement les cellules hépatiques, il existe des manifestations réactionnelles violentes et accusées. Les cellules de Kupffer se sont considérablement multipliées et forment dans les diverses régions du lobule des petits amas nodulaires.

Au niveau des espaces de Kiernan et dans le centre du lobule, il existe une très abondante infiltration de cellules lympho-conjonctives mêlées d'assez nombreux polynucléaires. Le tissu conjonctif de ces régions s'épaissit et se condense, mais le processus a évolué trop rapidement pour donner naissance à des irradiations périlobulaires et intralobulaires. Il existe des lésions importantes d'endangéite et de périangéite aboutissant à l'oblitération d'assez nombreux vaisseaux inter et centrolobulaires.

Les conduits biliaires ne sont pas épargnés par le processus de nécrose. Beaucoup d'entre eux ont disparu ou ne possèdent plus qu'une lumière étroite et collabée.

Le réticulum précollagène s'imprègne mal dans l'ensemble de l'organe et tout particulièrement dans les zones dégénérées où il a pratiquement disparu.

En résumé, il s'agit d'une hépatite toxique violente ayant abouti à la dégénérescence graisseuse partielle ou totale d'un grand nombre de cellules hépatiques. Ce processus coïncide avec des réactions vasculaires et conjonctives très étendues et très actives.

2° *Examen des reins.* Très légère réaction glomérulaire caractérisée par une réaction cellulaire modérée.

Les techniques mitochondriales mettent en évidence des altérations variées des chondriosomes des tubes contournés : hyposidérophilie assez accentuée, transformation granuleuse. Les cellules des tubes sont assez fréquemment décapitées et forment des cylindres épithéliaux renfermant des masses sidé-

rophiles. Ces lésions ne sont pas étendues à l'ensemble de la paroi des tubes qui ne présente pas de figures de desquamation totale.

En résumé, néphrite glomérulo-épithéliale avec prédominance des lésions sur le segment contourné.

OBSERVATION II

Hépatite légère avec néphrite azotémique.

Chien 16. Huile phosphorée au 1/1.000^e en injections sous-cutanées. Examens un mois et demi après le début de l'intoxication.

a) ETUDE EXPÉRIMENTALE:

L'animal, pesant 14 kg. 800, après avoir subi, du 30 mars au 13 avril 1937, les diverses épreuves d'exploration fonctionnelle du foie et des reins, reçoit sous la peau, quatre fois de suite, à quatre jours d'intervalle, 7 cc. 4 d'huile phosphorée au 1/1.000^e, soit en tout 30 cc. de ce corps en une dizaine de jours.

Du 13 au 25 mai, toutes les épreuves fonctionnelles sont refaites. Le 26 mai : biopsie du foie sous anesthésie à l'éther. L'animal meurt deux jours plus tard de péritonite. On trouvera les résultats détaillés des examens fonctionnels dans le tableau II.

Au point de vue fonctionnel, trente-cinq jours après la fin de l'intoxication et quarante-cinq jours après le début, cet animal a présenté une hyperglycémie provoquée un peu amplifiée et allongée (courbe 3), une galactosurie un peu augmentée et prolongée. Les fonctions biliaire, sanguine et lipidique étaient normales. Au point de vue du métabolisme azoté, on constata dans le sang une inversion appréciable du rapport sérine/globuline, l'augmentation notable de la polypeptidémie, de l'azote formol, de l'uricémie, de l'azote non protéique et de l'azote résiduel. Mais le taux de l'urée était à 0,91 et les rapports azotémique et NU/NR étaient très élevés. La constante d'Ambard était d'ailleurs à 0,22. On peut donc penser

que l'accroissement du taux des corps azotés non protéiques a pu être dû, pour une part au moins, d'ailleurs difficile à préciser, à l'atteinte des reins.

TABLEAU II

1° *Epreuves fonctionnelles*

	Normal	1 mois après le début de l'intoxication, 20 jours après la fin
Hypoglycémie	normale	normale
Hyperglycémie	normale	nettement augmentée et prolongée
Rose bengale	10-3-0	9-3-0
Galactosurie 1	200-17,30 ‰	190-18 ‰
Galactosurie 2	57-3,10 ‰	40-15 ‰
Galactosurie 3	275-0	30-3,10 ‰
Galactosurie 4	450-0	1350-0
P.S.P.	70 ‰	75 ‰
Constante Ambard		0,22

2° *Analyses d'urines*

	1250	1850
Quantité d'urines		
Glucose	0 ‰	0 ‰
Chlorures	4,4	7,1
Pigments biliaires	0	0
Urobiline	0	0
Sels biliaires	0	0
Urée	6,2	11,2
Maillard	0,12	0,05
Az. résiduel	0,95	2,95
Ac. am. + Az. H ⁴	0,7	0,55
N. non protéique	5,05	6,2
Acide urique	0,08	0,09
Créatine	0,35	0,25
Créatinine	1,65	0,60
Indican	0	léger excès
Scatol	0	léger excès
Acétone	0	0
Albumine	0,09	0,05
Cylindres	0	0
Cellules	0	0

3° Analyses de sang

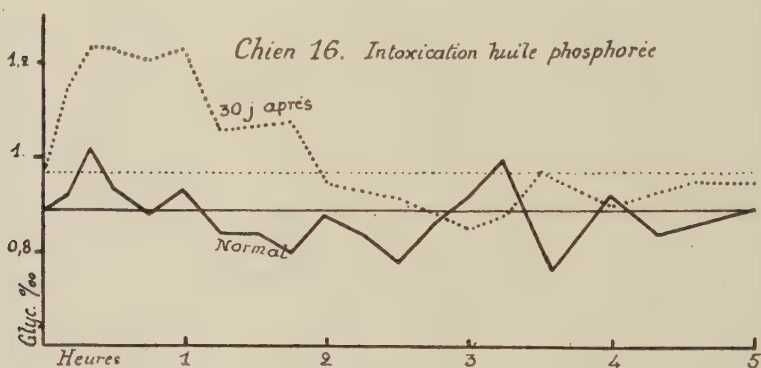
	Normal	1 mois après le début de l'intoxication, 20 jours après la fin
Chlore total	2,96 ‰	3,30 ‰
Chlore plasmatique	4,02	3,87
Chlore globulaire	2,29	2,42
Chl. glob.-chl. plasm.	0,54	0,62
Cholestérol	1,5	1,15
Lipémie	4,6	3,8
Bilirubinémie	0	0
Urée	0,19	0,91
Protéines tot.	59,4	57,3
Sérine	37,9	22,1
Globuline	21,5	35,2
Sérine-globuline	1,76	0,62
Polypeptides	0,026	0,040
Ac. am. + Az. H ⁴	0,038	0,051
N. non protéique	0,19	0,64
Acide urique	0,009	0,016
Créatine	traces	traces
Créatinine	0,018	0,016
N. résiduel	0,11	0,22
Rapport azotémique	0,48	0,68
Rapport NU/NR	0,82	1,98
Fibrine	4,9	5,1

b) ETUDE HISTOLOGIQUE DU FOIE:

Au niveau de nombreux espaces centrolobulaires et des espaces de Kiernan de taille petite et moyenne, il existe des signes évidents d'une réaction conjonctive, localisée mais forte, caractérisée par une hyperplasie des fibres collagènes et pré-collagènes et une abondante infiltration des cellules lympho-conjonctives dont quelques-unes renferment des boules de graisse soudanophile. Cette réaction retentit sur les veines portes ou centrolobulaires présentes dans les plages intéressées. Ces vaisseaux montrent des lésions évidentes de péri-phlébite et d'endophlébite, pouvant aller jusqu'à la thrombose oblitérante organisée. Les canaux biliaires moyens et

gros sont généralement indemnes, mais dans les petits espaces de Kiernan intéressés par le processus, certains des canaux de petite taille sont collabés.

En divers endroits, on trouve, avec des localisations variées dans le lobule des îlots isolés d'infiltration lympho-conjonctive réactionnelle, tandis que l'ensemble du système réticulo-endothélial ne présente pas de réaction appréciable, en dehors de l'existence de quelques cellules de Kupffer contenant des enclaves graisseuses au voisinage des zones réactionnelles diverses plus haut signalées.



COURBE 3

Les méthodes mitochondriales montrent des zones où les cellules possèdent un chondriome granuleux abondant, fortement sidérophile, mélangé à quelques plastes, et des zones, au voisinage des plages en réactions lympho-conjonctives, plus claires, d'étendue notable dans lesquelles l'aspect clair tient à une raréfaction du chondriome avec hyposidérophilie et lyse des chondriosomes. Ceux-ci affectent, comme d'habitude, la forme de mitochondries. Il n'existe de cellules sombres que d'une façon exceptionnelle.

Par contre, l'on rencontre fréquemment dans les cellules hépatiques de ces zones claires des formes cristallines souvent multiples groupées en raphides.

En résumé, sans que l'on puisse préjuger de ce qui s'est passé dans le foie entre le moment où l'intoxication a été réalisée et celui où la biopsie du foie a été pratiquée, l'on se trouve en présence de manifestations réactionnelles discrètes caractérisées par une hyperplasie conjonctive nette, mais localisée, non systématisée, cependant prédominante au niveau des zones centrolobulaires. Les cellules hépatiques paraissent peu touchées. Pourtant, on observe des modifications qualitatives et quantitatives du chondriome de ces éléments dans des zones, d'importance variable, mais souvent notable, avoisinant les foyers de réaction conjonctive.

OBSERVATION III

Hépatite légère avec néphrite azotémique.

Chien 18. Huile phosphorée au 1/1.000^e en injections sous-cutanées, puis en ingestion.

a) ETUDE EXPÉRIMENTALE:

Chien de 19 kg. 200 qui, après avoir subi toutes les épreuves d'exploration fonctionnelle, reçoit par injections sous-cutanées, du 13 au 22 avril 1937, quatre fois 9 cc. 6 d'huile phosphorée.

Les épreuves fonctionnelles sont refaites du 13 au 21 mai 1937, un mois après le début de l'intoxication. *Une première biopsie du foie* est pratiquée le 21 mai, quarante jours après le début et trente jours après la fin de l'intoxication.

L'animal est ensuite laissé tranquille jusqu'en juin 1937. A ce moment, on refait les épreuves d'exploration fonctionnelle, puis on réintoxique le chien par ingestion d'huile phosphorée dans les conditions suivantes :

Le 19 juin 1937, 20 cc. d'huile phosphorée au 1/1.000^e.

Le 29 juin 1937, 10 cc. d'huile phosphorée au 1/1.000^e.

Le 7 juillet 1937, 20 cc. d'huile phosphorée au 1/1.000^e.

Ces ingestions sont très bien supportées, réserve faite d'un léger vomissement survenu après la première d'entre elles.

On recommence les épreuves du 15 au 20 juillet, un mois après le début et douze jours après la fin de cette deuxième intoxication. *Deuxième biopsie du foie*, le 20 juillet.

Fin octobre 1937, trois mois après la fin de la deuxième intoxication, on refait une nouvelle exploration fonctionnelle et trois mois plus tard encore une autre.

Le 5 février 1938, *troisième biopsie du foie* plus difficile en raison des adhérences. L'animal meurt le 28 février d'occlusion intestinale après avoir fait une éviscération et une hernie étranglée de l'intestin dans la plaie.

On trouvera les résultats détaillés des épreuves fonctionnelles dans le tableau III.

Un mois après la première intoxication, alors que les lésions hépatiques sont légères, on ne constate aucun trouble des fonctions lipidique, glucidique (hypo et hyperglycémie, galactosurie normales); la diurèse ne se révèle pas troublée. Il existe une légère urobilinurie sans cholurie. La lipémie passe de 5,2 à 7,2. On constate toute une série de modifications dans les composés azotés de l'urine (élévation de l'azote résiduel, de l'azote formol et du coefficient de Maillard) et du sang (inversion du rapport sérine/globuline, augmentation du taux de l'azote formol, de l'azote non protéique, de l'azote résiduel). Mais l'interprétation de ces modifications sera discutée, étant donné que cet animal présentait une néphrite azotémique caractérisée par une élévation de l'urée sanguine, de la constante d'Ambard et une diminution de l'élimination de la P.S.P. Il est à noter que les rapports azotémique et NU/NR se sont élevés.

Un mois après la deuxième intoxication, qui ne semble pas avoir augmenté sensiblement les lésions du foie, on trouve encore une légère urobilinurie, la persistance de la diminution du rapport sérine/globuline. Les valeurs azotées non protéiques restent toujours élevées. Le taux de l'urée sanguine, de la constante d'Ambard et l'élimination de la P.S.P. sont redevenus normaux. Les rapports azotémiques et NU/NR sont tombés très bas, au-dessous de leur valeur initiale.

Six mois après la deuxième intoxication, presque toutes les modifications cytologiques ont disparu au niveau du foie. Il ne persiste que des traces discrètes de sclérose au niveau de certaines plages périvasculaires et quelques altérations mitochondriales limitées à quelques cellules.

Au point de vue fonctionnel, on ne trouve rien d'anormal, hormis un quotient albumineux un peu bas quoique amélioré et un taux d'azote résiduel encore un peu élevé.

b) ETUDE HISTOLOGIQUE DU FOIE.

Première biopsie, quarante jours après l'intoxication.

Les méthodes courantes ne révèlent que des modifications discrètes, qui consistent principalement dans une réaction d'hyperplasie conjonctive modérée et parcellaire atteignant divers espaces de Kiernan de taille variée et aussi quelques régions centrolobulaires. Cette réaction consiste en un épaissement des parois des vaisseaux et des canaux biliaires et du tissu conjonctif dans lequel sont plongées ces formations, avec infiltration discrète de cellules lymphoconjonctives.

L'étude des formations conjonctives par les méthodes d'impregnation argentique confirment ces constatations. Le reticulum est normal dans la majeure partie des territoires lobulaires; il ne présente une hyperplasie nette, mais modérée que dans le voisinage immédiat des foyers de sclérose périvasculaire.

L'étude des enclaves n'a révélé rien de très caractéristique. Les cellules hépatiques sont uniformément chargées de grains de glycogène; on peut en rencontrer d'isolées ou de groupées en îlots petits et rares où cette enclave fait défaut, mais comme de tels aspects s'observent dans les foies normaux, on ne peut les considérer comme pathologiques. D'ailleurs, le dosage, pratiqué sur des fragments hépatiques prélevés par biopsie, a donné des chiffres normaux.

Les méthodes mitochondriales montrent que le foie présente dans son ensemble un aspect marbré résultant de l'enchevê-

TABLEAU III

1° *Epreuves fonctionnelles*

	Normal	1 mois après la 1 ^{re} intoxic. sous-cut. (1 ^{re} Biopsie)	2 mois après la 1 ^{re} intoxic.	1 mois après le début et 12 jours après la fin de la 2 ^e intox. p. os. (2 ^{me} Biopsie)	3 mois après la 2 ^e intoxic. p. os.	6 mois après la 2 ^{me} intoxic. p. os. (3 ^{me} Biopsie)
Hypoglycémie ..	normale	normale	normale	normale	normale	normale
Hyperglycémie ..	normale	normale		normale		normale
Rose bengale....	9-4-0	9-2-0	11-7-2	10-3-0	8-2-0	9-3-0
Galactosurie 1 ..	375-21,22°/∞	310-15,1°/∞	250-15°/∞	120-18,9°/∞		330-11,75°/∞
Galactosurie 2 ..	65-11,20°/∞	90-9,1°/∞	38-10,9°/∞	120-9,4°/∞		140-2,60°/∞
Galactosurie 3 ..	430-0	110-2,1°/∞	310-0	600-0		330-0
Galactosurie 4 ..	340-0	128-0	380-0	1000-0		500-0
P.S.P.	77°/∞	41°/∞	65°/∞	71°/∞	77°/∞	51°/∞
Constante Ambard		0,19	0,08	0,05	0,03	0,05

2° *Analyses d'urines*

Quantité d'urines	1630	1330	1750	2600	1200	1450
Glucose	1,3°/∞	0°/∞	0°/∞	0°/∞	0°/∞	0°/∞
Chlorures	9,6	8,1	8,1	1,0	1,4	13,2
Pigments biliaires	0	0	0	0	0	0
Urobiline	0	+	+	+	0	0
Sels biliaires....	0	0	0	0	0	0
Urée	14,3	8,4	25,4	9,7	10,4	10,8
Maillard	0,06	0,12	0,10	0,03	0,06	0,12
Az. résiduel....	1,8	4,7	5,2	1,25	0,95	1,75
Ac. am. + Az. H ⁴	0,65	1,05	2	0,25	0,30	1,1
N. non protéique	8,5	8,65	17	7,75	5,8	6,8
Acide urique....	0,04	0,04	0,04	0,04	0,05	0,05
Créatine	0,25	0,05	0,45	0,05	0,10	0,10
Créatinine	1,75	0,45	0,35	0,15	0,30	0,30
Indican	0	léger excès	0	0	0	0
Scatol	0	0	léger excès	0	0	0
Acétone	0	0	0	0	0	0
Albumine	0,03	0,06	0,02	0,05	0,06	0,02
Cylindres	0	0	0	0	0	0
Cellules	0	0	0	++ +	0	0
Hématies		0	0	++ +	0	

3° Analyses de sang

	Normal	1 mois après la 1 ^{re} intoxic. sous-cut. (1 ^{re} Biopsie)	2 mois après la 1 ^{re} intoxic. (2 ^{me} Biopsie)	1 mois après le début et 12 jours après la fin de la 2 ^{intox.} p. os. (2 ^{me} Biopsie)	3 mois après la 2 ^{intox.} p. os.	6 mois après la 2 ^{intox.} p. os. (3 ^{me} Biopsie)
Chlore total	2,96 ‰	3,21 ‰	3,18 ‰	3,21 ‰	2,80 ‰	3,03 ‰
Chlore plasmatisé...	3,69	3,57	3,52	3,62	3,64	4
Chlore globulaire	2,18	2,54	2,49	2,58	2,01	2,38
Chl. gl.-chl. plasm.	0,59	0,71	0,70	0,71	0,55	0,59
Cholestérol	1,45	1,40	1,40	1,40	1,60	1,55
Lipémie	5,2	7,2	6,6	5	7,2	6,8
Bilirubinémie ...	0	0	0	0	0	0
Urée	0,18	0,81	0,30	0,38	0,17	0,25
Protéines tot....	74,8	55,7	57,7	51,3	66,3	58,4
Sérine	48,3	21,6	14,8	13,2	27	26
Globuline	26,5	34,1	42,9	38,1	39,3	32
Sérine-globuline	1,82	0,63	0,34	0,34	0,69	0,81
Polypeptides ...	0,027	0,030	0,032	0,034	0,072	0,050
Ac. am. + Az. H ⁴	0,047	0,075	0,092	0,098	0,032	0,047
N. non protéique	0,29	0,61	0,55	0,56	0,36	0,32
Acide urique....	0,014	0,012	0,010	0,010	0,012	0,011
Créatine	traces	traces	traces	traces	traces	traces
Créatinine	0,013	0,012	0,015	0,013	0,015	0,018
N. résiduel.....	0,16	0,23	0,41	0,41	0,28	0,28
Rapport azotém.	0,43	0,63	0,25	0,29	0,22	0,37
Rapport NU/NR	0,83	1,63	0,34	0,41	0,28	0,43
Fibrine	4,4	5,9	5,3	4,8	7,5	7,1
Glycogène hépat.					6,28 ‰	4,58 ‰

trement régulier de zones fortement sidérophiles et de zones plus claires. Ces dernières siègent en règle générale au voisinage des zones de sclérose périvasculaire.

Dans les zones sombres, le chondriome est abondant, représenté par des mitochondries granuleuses et quelques chondriochontes courts. Tous ces corps sont de contours nets et précis et bien colorés par l'hématoxyline au fer; parmi eux on trouve quelques gros plastes sidérophiles.

Entre ces cellules d'aspect normal, il en existe de très rares notablement différentes : cellules sombres, cellules à chondriome réduit ou à mitochondries hyposidérophiles.

Les zones claires sont caractérisées par des éléments qui, sans avoir l'aspect des cellules en clarification, paraissent un peu plus volumineuses qu'à l'état normal. Elles ont un chondriome granuleux avec de très rares chondriochontes, mais les chondriosomes sont moins nombreux que dans les zones sombres. Ils n'affectent cependant pas la disposition marginée que l'on trouve dans les cellules en clarification; ils sont plutôt distribués sans ordre dans tout le protoplasma cellulaire. La plupart d'entre eux sont normalement sidérophiles, mais dans toutes les cellules, on trouve en plus ou moins grande abondance des mitochondries légèrement hyposidérophiles ou à centre clair.

En somme, les méthodes mitochondriales révèlent l'existence au niveau de ce foie d'altérations cytologiques modérées et ordinairement peu étendues.

Ces manifestations prédominent dans les zones claires. Dans les zones sombres, l'abondance du chondriome, son état systématiquement granuleux, la présence d'assez nombreux plasmes paraissent indiquer que l'on se trouve en présence de plages saines probablement en état d'hyperfonctionnement.

En résumé, quarante jours après l'intoxication, on peut, grâce à l'emploi combiné de méthodes convergentes et notamment des techniques mitochondriales, révéler dans l'organe des traces faibles et contingentes et l'agression antérieurement subie.

Deuxième biopsie soixante jours après la première biopsie et trente jours après la deuxième intoxication.

Il n'y a pas de modifications sensibles à signaler.

Les méthodes courantes n'indiquent pas de variations appréciables dans l'aspect général des cellules hépatiques. Les processus d'hypertrophie réactionnelle du tissu conjonctif périvasculaire n'ont pas progressé. Il semble même qu'ils aient

un peu diminué ; l'infiltration lympho-conjonctive de ces épaissements est manifestement en régression.

Morphologiquement, topographiquement et quantitativement, le glycogène paraît normal, mais on note encore une surcharge adipeuse généralisée des cellules hépatiques ; ce phénomène est cependant un peu plus accentué que dans la pièce précédente.

Les méthodes mitochondriales révèlent des aspects sensiblement analogues à ceux que nous avons décrits ci-dessus, mais répartis sur des surfaces de moindre étendue. Retenons en particulier l'état uniformément granuleux du chondriome et une réduction de l'étendue des zones claires. En fait, les différences entre ces deux stades successifs sont légères et ne peuvent pas être considérées comme réellement significatives. *Au total, peu de modifications histo-pathologiques malgré une nouvelle agression toxique superposée à la première.*

Troisième biopsie, six mois après la deuxième intoxication.

Les méthodes courantes ne révèlent rien de particulièrement évident. Tout ce que l'on peut noter par ce moyen, c'est la présence de nodules scléreux périvasculaires dont certains sont encore infiltrés de cellules lympho-conjonctives. Mais ce phénomène n'est ni assez constant, ni assez net pour constituer une différence par rapport à ce que l'on a trouvé dans ces mêmes points au stade précédent.

Pas de variations appréciables en ce qui concerne les enclaves. La charge des cellules hépatiques en graisses semble encore un peu plus forte que de coutume.

Malgré la diminution révélée par les méthodes chimiques dans la teneur en glycogène, les images histologiques n'indiquent à cet égard rien de réellement démonstratif.

Les méthodes mitochondriales montrent encore un aspect marbré du foie dû à l'intrication de plages sombres et claires.

Cependant, la différence entre les zones sombres et les zones claires est moins marquée que dans les stades précédents, ce qui tient d'abord au fait que dans les zones périlobulaires nous avons affaire à un chondriome granuleux, mais fin ; de

plus, dans les zones claires les chondriosomes sont plus abondants qu'aux stades précédents. Malgré la présence de quelques cellules en clarification et à chondriome marginé, les mitochondriolyses sont plus rares et on commence à rencontrer assez fréquemment des formes filamenteuses fines et délicates. En somme, il semble que les cellules de la zone péri-centrolobulaire et de la partie intermédiaire du lobule tendent à récupérer peu à peu un dispositif mitochondrial plus voisin de la normale.

En résumé, au point de vue anatomo-pathologique, nous n'observons que des modifications modérées.

Les conditions dans lesquelles ont été effectués les prélèvements d'une part, les agressions toxiques d'autre part, et enfin l'état anatomique du foie montrent que les effets de l'intoxication ont été faibles, soit que l'animal ait réellement résisté au poison, soit que, plus vraisemblablement, il ait réparé assez rapidement ses lésions hépatiques à la suite de chaque intoxication. Cependant, malgré un repos de six mois et demi après la dernière administration d'huile phosphorée, le foie porte encore des traces légères de l'empoisonnement sous forme d'anomalies morphologiques du chondriome cellulaire, de nodules réactionnels périvasculaires et d'une surcharge adipeuse des cellules hépatiques, légère, mais incontestable.

OBSERVATION IV

Hépatite simple sans néphrite.

*Chien 20. Huile phosphorée au 1/1.000° par ingestion.
Examens 45 jours, 4 mois et 5 mois après l'intoxication.*

a) ETUDE EXPÉRIMENTALE:

Après avoir subi les diverses épreuves fonctionnelles du foie et de reins, l'animal reçut par sonde gastrique :

Le 5 juin 1937, 15 cc. d'huile phosphorée au 1/1.000°.

Le 19 juin 1937, 20 cc. d'huile phosphorée au 1/1.000°.

Le 29 juin 1927, 10 cc. d'huile phosphorée au 1/1.000°.

Pas de vomissements, pas de gêne appréciable à la suite de cette intoxication. Le 20 juillet, après une nouvelle série d'épreuves, on pratiqua une première biopsie du foie, puis on laissa l'animal tranquille jusqu'en novembre 1937. Du 12 au 15 novembre 1937, nouvel examen fonctionnel complet.

L'animal était alors amaigri avec chute des poils au niveau des oreilles et de l'arrière-train, avec lésions de grattage dans ces mêmes plages. Ces lésions cutanées paraissaient très prurigineuses. De nombreux points de suppuration de la paroi existaient au niveau des sutures.

Le 15 novembre 1937, le chien pesait 15 kilos. On le sacrifia par piqûre du bulbe. A l'autopsie, le foie, d'aspect normal, pesait 570 grammes ; il n'y avait pas de lésions apparentes dans les autres organes.

On trouvera les résultats détaillés des épreuves fonctionnelles dans le tableau IV.

Au point de vue fonctionnel, quarante-cinq jours après le début de l'intoxication, alors que l'animal présentait des lésions de réaction conjonctive péricentrolobulaire peu étendues et peu profondes, avec une surcharge adipeuse modérée diffuse des cellules hépatiques et des aspects de réaction mitochondriale et conjonctive, on trouve une hyperglycémie un peu augmentée et prolongée (courbe 4), sans modification de la courbe d'hypoglycémie provoquée ni de l'élimination du galactose. Le taux du glycogène hépatique est de 4 gr. % : il existe une très légère rétention du Rose bengale, une très légère urobilinurie, une diminution assez notable du taux de la fibrine, une augmentation appréciable de la lipémie. Au point de vue du métabolisme azoté, on note dans les urines une augmentation de l'azote résiduel, de l'azote formol et de l'azote non protéique et dans le sang une inversion prononcée du rapport sérine/globuline, une augmentation de la polypeptidémie, de l'azote non protéique et de l'azote résiduel. Il est à noter qu'il n'existe aucun signe d'insuffisance rénale.

En somme, toutes les fonctions hépatiques sont plus ou

moins perturbées; mais réserve faite de l'inversion du rapport sérine/globuline et peut-être aussi de l'élévation de l'azote résiduel, les troubles ne sont pas très accusés.

TABLEAU IV

1° *Epreuves fonctionnelles*

	Normal	45 jours après le début, 9 jours après la fin de l'intoxication	4 mois après le début, 3 mois après la fin	5 mois après le début, 4 mois après la fin
Hypoglycémie	normale	normale	normale	normale
Hyperglycémie	normale	augm. et prol.	normale	normale
Rose bengale.....	8-2-0	12-4-0	9-2-0	8-2-0
Galactosurie 1	730-6 ‰	410-6,10 ‰		
Galactosurie 2	410-3,10 ‰	80-12,1 ‰		
Galactosurie 3	460-0-0	730-0 0		
Galactosurie 4	410-0-0	680-0-0		
P.S.P.	65 ‰	67 ‰	70 ‰	70 ‰
Constante Ambard..	0,07	0,10	0,05	0,05

2° *Analyses d'urines*

Quantité d'urines...	1850	2600	1750	1600
Glucose	0 ‰	0 ‰	0 ‰	0 ‰
Chlorures	4,6	4,7	3,2	3,5
Pigments biliaires..	0	0	0	0
Urobiline	0	léger excès	0	0
Sels biliaires	0	0	0	0
Urée	7,8	16,9	14,8	12,3
Maillard	0,08	0,06	0,09	0,11
Az. résiduel.....	0,8	1,33	1	1,05
Ac. am. + Az. H ⁴ ...	0,45	0,70	0,83	1
N. non protéique...	4,45	10,4	7,6	6,7
Acide urique.....	0,04	0,03	0,03	0,06
Créatine	0,15	0,10	0,13	0,15
Créatinine	0,10	0,20	0,23	0,40
Indican	0	0	0	0
Scatol	0	0	0	0
Acétone	0	0	0	0
Albumine	0,03	0,04	0,18	0,06
Cylindres	0	0	0	0
Cellules	0	0	0	0

3° Analyses de sang

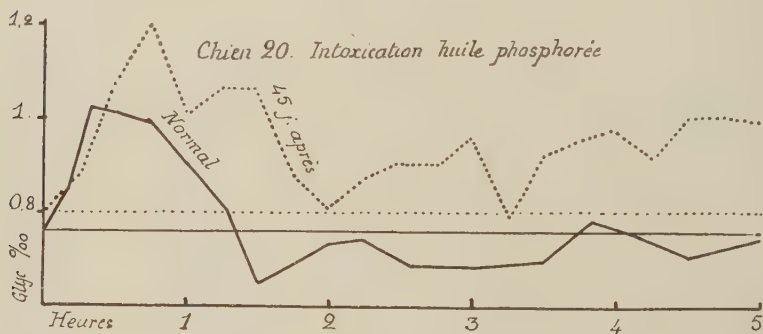
	Normal	45 jours après le début, 9 jours après la fin de l'intoxication	4 mois après le début, 3 mois après la fin	5 mois après le début, 4 mois après la fin
Chlore total	2,8 ‰	2,72 ‰	3,03 ‰	3,03 ‰
Chlore plasmatique .	3,33	3,10	3,82	3,74
Chlore globulaire ..	1,97	2,37	2,10	2,12
Chl. gl.-chl. plasm..	0,59	0,76	0,52	0,56
Cholestérol	1,5	1,63	1,40	1,50
Lipémie	4,4	7,2	5,4	6,2
Bilirubinémie	0	0	0	0
Urée	0,31	0,33	0,35	0,35
Protéines tot.....	56,7	57,5	57,8	56,5
Sérine	33,9	22,8	23,3	22,6
Globuline	22,8	34,7	34,5	33,9
Sérine-globuline ...	1,67	0,65	0,64	0,66
Polypeptides	0,013	0,027	0,033	0,032
Ac. am. + Az. H ⁴ ...	0,034	0,056	0,056	0,041
N. non protéique...	0,27	0,52	0,39	0,37
Acide urique.....	0,009	0,009	0,010	0,012
Créatine	traces	traces	traces	traces
Créatinine	0,012	0,016	0,017	0,021
N. résiduel.....	0,12	0,37	0,23	0,21
Rapport azotémique	0,54	0,30	0,41	0,45
Rapport NU/NR ..	1,23	0,42	0,49	0,80
Fibrine	7	4,6	8,5	8,5
Glycogène hépatique		4 gr. 025		
Poids du foie				570 gr.

A la deuxième biopsie, alors que, au point de vue histologique, il existait une forte réaction de clarification cellulaire diffuse avec persistance de la surcharge graisseuse et amélioration des troubles réactionnels vasculo-conjonctifs, les troubles fonctionnels étaient très améliorés, sauf en ce qui concerne le métabolisme azoté, on ne trouve plus rien d'anormal au point de vue du métabolisme des glucides. L'élimination du Rose bengale est redevenue normale, il n'y a plus d'urobilinurie dans les urines ; le taux de la fibrine était

remonté à son niveau initial, celui de la lipémie avait diminué, tout en restant encore un peu élevé par rapport au taux de départ.

Au point de vue de la fonction azotée, dans les urines, le taux de l'azote résiduel s'est rapproché du taux initial, mais ceux de l'azote formol et de l'azote protéique, bien qu'ayant diminué, sont encore anormaux.

En définitive, les diverses fonctions hépatiques, d'ailleurs modérément troublées après l'intoxication, se sont rétablies dès les mois suivants, à l'exclusion de la fonction azotée dont les perturbations subsistent encore d'une manière notable au bout de cinq mois.



COURBE 4

Cet animal n'a présenté rien d'anormal dans le fonctionnement de ses reins.

b) ETUDE HISTOLOGIQUE:

1° Examen du foie. — Première biopsie hépatique (quarante-cinq jours après le début de l'intoxication).

L'état du foie de cet animal est caractérisé par le peu d'étendue et la faible intensité des lésions histologiques. Celles-ci sont limitées au niveau d'un certain nombre de zones centrolobulaires. Elles consistent en des manifestations d'endoplébite, de mésoplébite et de périplébite des veines centrolobulaires, nettes, mais discrètes et n'aboutissent pas habi-

tuellement à l'oblitération de ces troncs vasculaires. Autour de ces vaisseaux, il existe une réaction conjonctive modérée et limitée, caractérisée par une hyperplasie du réticulum aboutissant à la formation d'un certain nombre de faisceaux collagènes, avec infiltration lympho-conjonctive légère; mais cette réaction est toujours localisée et ne se manifeste en aucun cas par des images stellaires de quelque importance.

Les cellules hépatiques présentent dans leurs constituants divers une apparence normale ou très voisine de la normale. Il faut noter, toutefois, un état de surcharge adipeuse modérée, mais nette, de ces cellules, réparti à peu près également dans toute l'étendue du lobule. En aucun cas, d'ailleurs, cette surcharge n'aboutit à la dégénérescence.

L'étude du chondriome ne révèle rien de particulièrement significatif, sauf toutefois au voisinage des zones centrolobulaires présentant les manifestations réactionnelles ci-dessus décrites. Sur une étendue variable, mais généralement assez faible, on trouve à ce niveau des cellules présentant des altérations diverses de mitochondriolyse, d'hyposidérophilie du chondriome, de margination des chondriosomes, de clarification cellulaire. Mais ces modifications sont, dans l'ensemble, peu étendues et quoiqu'elles présentent des degrés variables, suivant les diverses cellules intéressées, elles ne sont jamais suffisantes pour déterminer des aspects authentiquement dégénératifs.

Deuxième biopsie hépatique, cinq mois après le début de l'intoxication.

Les réactions vasculaires et périvasculaires précédemment décrites sont en décroissance manifeste. En de nombreux endroits, elles ont régressé complètement, et là où elles sont encore représentées, elles sont très réduites.

Il existe encore une surcharge adipeuse des cellules hépatiques présentant les mêmes caractères que précédemment. Ce qui est réellement caractéristique dans ce foie, c'est la présence de zones étendues de cellules d'aspect clair, un peu plus

volumineuses que de coutume, avec un chondriome réduit, logé dans les travées protoplasmiques séparant les vacuoles intracytoplasmiques.

Les noyaux cellulaires sont, en principe, intacts, mais les mitochondries, outre leur diminution de nombre et leur margination, présentent des altérations de colorabilité (hyposidérophilie) et des phénomènes d'agglutination en corps sidérophiles irréguliers.

Sous la réserve de la signification qu'il convient d'assigner à ce terme, ces divers aspects aboutissent à donner des images de clarification cellulaire nombreuses et réparties irrégulièrement dans les diverses régions du lobule.

On observe, d'ailleurs, tous les degrés entre les formes extrêmes de cette réaction et celles des cellules qui, mélangées aux précédentes, ont conservé au point de vue de leurs constituants mitochondriaux un aspect normal ou voisin de la normale.

En somme, lésions peu accentuées caractérisées par une légère réaction conjonctive périvasculaire à prédominance centrolobulaire qui disparaît à peu près complètement avec le temps;

— par une surcharge adipeuse des cellules hépatiques modérée, mais nette, qui existe déjà au quarante-cinquième jour et qui persiste encore sans modification au cinquième mois;

— par des modifications du chondriome cellulaire : mitochondriolyse, hyposidérophilie, margination, qui sont au début localisées et discrètes, mais qui, dans la suite, s'étendent notablement et aboutissent à déterminer une réaction de clarification diffuse, sans images de dégénérescence cellulaire réellement authentiques.

2° *Examen des reins:*

Au niveau du rein, on note des lésions de néphrite glomérulo-épithéliale notable, avec participation légère des tubes contournés et réaction plus importante au niveau des segments à bâtonnets.

III. — CONCLUSIONS

1° Il faut, tout d'abord, signaler l'extraordinaire sensibilité présentée par le chien 19 (Obs. I), à l'intoxication phosphorée : alors que les trois autres animaux ne parurent pas cliniquement très sérieusement incommodés par l'administration, sous la peau ou dans l'estomac, de doses d'huile phosphorée au 1/1000° allant de 30 à 90 cc., et ne firent que des hépatonéphrites ou des néphrites sans gravité, ce chien constitua en sept jours une hépatonéphrite mortelle, après l'absorption d'une seule dose de 20 cc. Il est vrai que les chiens 16, 18 et 20, reçurent le toxique en plusieurs fois à quelques jours d'intervalle; pourtant, au dernier de ceux-ci, on donna une première fois, par voie gastrique 15 cc., puis douze jours après 20 cc., puis dix jours après encore, 10 cc., et ce fut de tous celui qui présenta le syndrome pathologique le plus léger.

Il est bien dommage qu'avant toute expérience, nous n'ayons pas pratiqué une biopsie hépatique chez le chien 19. L'exploration fonctionnelle des reins et du foie ne montrèrent alors que peu de symptômes pathologiques. Il faut signaler cependant que l'animal présentait un rapport sérine-globuline très bas (0,48 au lieu de 1,44), et nous verrons que ce phénomène est un des signes les plus persistants que l'on observe après la mise en œuvre de processus toxiques lésant le foie. Faut-il voir là la cause de la sensibilité particulière de ce chien au phosphore ? Nous ne pouvons l'affirmer.

2° Les effets de l'intoxication phosphorique ont varié selon le mode d'administration utilisé. Les deux chiens traités par les injections sous-cutanées d'huile phosphorée, présentèrent des néphrites de type azotémique avec hépatite, tandis que chez le chien 20, qui ne reçut le phosphore que par sonde stomacale, on n'observa pas d'altérations des reins, mais seulement des lésions du foie. Le chien 18, traité d'abord par

injection parentérale, fit une poussée de néphrite azotémique passagère avec hépatite. Réintoxiqué plusieurs mois après par voie gastrique, il ne présenta plus que des signes d'insuffisance hépatique. Des faits de même ordre avaient été déjà signalés antérieurement par divers auteurs.

3° La coexistence d'une néphrite et d'une hépatite rend *à priori* difficile l'interprétation de certains symptômes. Si les troubles de la glyco-régulation, de l'élimination de la bile, de celle du Rose bengale, de la coagulation sanguine, du métabolisme lipidique ne peuvent relever en l'occurrence que de l'atteinte du foie; si la présence d'une cylindrurie, d'une albuminurie, l'élévation du taux de l'urée sanguine, l'augmentation de la constante d'Ambard, la diminution de l'élimination de la phénolsulfonephtaléine, ne peuvent être dans les mêmes conditions attribuées qu'à une lésion des reins, l'insuffisance de la diurèse et, éventuellement, l'augmentation dans les urines et dans le sang des corps azotés non protéiques peuvent découler aussi bien d'une déficience hépatique que d'une déficience des reins et, *à fortiori*, des deux à la fois. C'est ce qu'a bien montré notamment notre ami Martinet, dans sa thèse effectuée au Laboratoire de Médecine expérimentale sur les « *Variations du taux des divers composés azotés du sérum sanguin chez des chiens atteints d'hépatite, de néphrite ou d'hépatonéphrite expérimentales* ».

Martinet a cependant établi que la teneur du sérum sanguin en éléments azotés non protéiques ne s'accroît, en cas de néphrite, que lorsqu'il y a en même temps augmentation du taux de l'urée et qu'il s'agit plus spécialement d'une néphrite de type azotémique, et non d'une néphrite de type albuminurique. Notre chien 19, qui fit une dégénérescence grave du foie, présenta une très forte albuminurie (9,50), mais un taux d'urée normal (0,35). L'augmentation très appréciable du taux de N formol, de N non protéique et de N résiduel dans le sang peut donc être attribuée chez lui à l'atteinte hépatique, bien que l'on puisse se demander si le défaut d'élévation du taux de l'urée sanguine n'a pas été une conséquence de la déficience

de la fonction uréogénique. Le graphique 1, dû à Martinet, montre en tous cas la chute très importante des rapports azotémique et NU/NR, telle qu'on la voit dans les hépatites graves.

Dans les néphrites azotémiques comme dans les hépatites, les taux des corps azotés non protéiques dans le sérum sanguin s'accroissent, mais dans le premier cas le taux de l'urée s'élève

aussi, tandis qu'il ne se modifie pas ou même s'abaisse dans le deuxième cas. Aussi dans les néphrites les rapports azoté-

N uréique

miques (—————) et

N non protéique

N uréique

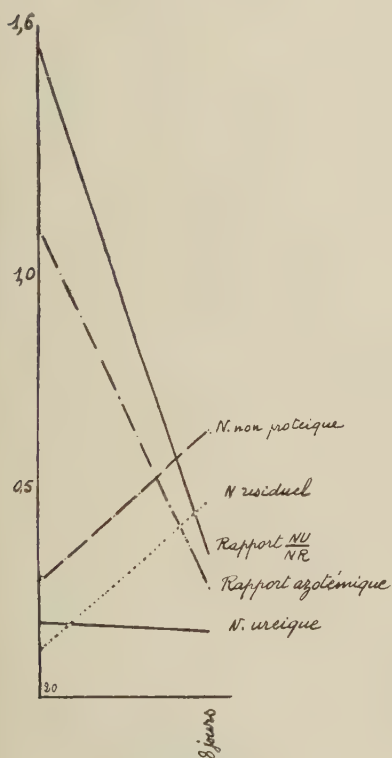
le rapport NU/NR (—————)

N résiduel

plus sensible préconisé par le professeur E. Aubertin, s'élèvent-ils ou tout au moins ne diminuent-ils pas, tandis que dans les hépatites pures, ils s'effondrent. Il en résulte qu'en cas d'hépatonéphrite on peut attribuer une influence prépondérante aux reins ou au foie dans la production de l'augmentation des corps azotés non protéiques sériques

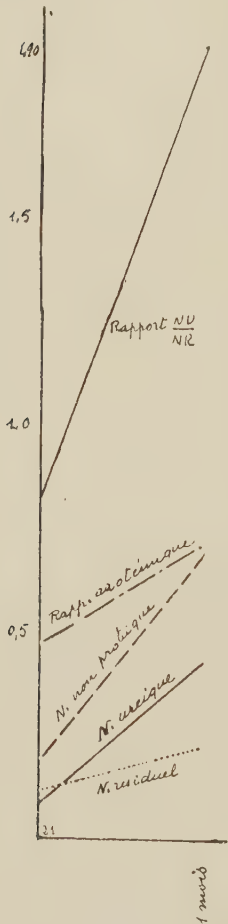
selon que les rapports ci-dessus s'accroissent ou s'abaissent.

Or, chez les deux chiens 16 et 18, observés un mois après l'intoxication, ces deux rapports sont élevés (Graphiques 2 et 3), et nous avons tout lieu de penser qu'à ce moment les reins sont plus atteints que le foie, si l'on en juge par l'importante augmentation de la constante d'Ambard, la diminution de l'élimination de la P.S.P., pour le chien 18 tout au moins, l'élévation notable de l'urée sanguine (0,81, 0,94), alors



GRAPHIQUE 1

que les signes d'insuffisance hépatique sont plus discrets. Il est vraisemblable que la forte augmentation des corps azotés non protéiques dans le sang devait relever, pour une plus grande part, de l'atteinte des reins que de celle du foie.



GRAPHIQUE 2

Mais, après cessation de l'intoxication phosphorée, l'insuffisance rénale chez le chien 18, qui fut le plus longtemps observé, disparut assez vite et les rapports azotémique et NU/NR s'abaissèrent et tombèrent même au-dessous de la normale, alors que les taux de N formol, de N non protéique, de N résiduel dans le sérum, n'étaient pas encore redevenus normaux. A ce stade (deux mois après l'intoxication), l'augmentation des corps azotés non protéiques, d'ailleurs plus modérée qu'au stade précédent, ne devait plus relever que de l'altération du foie.

Au reste, chez le chien 20, qui ne présentait jamais d'insuffisance rénale, les mêmes modifications dans le taux de ces valeurs furent observées et les rapports ci-dessus furent constamment abaissés (Graphique 4).

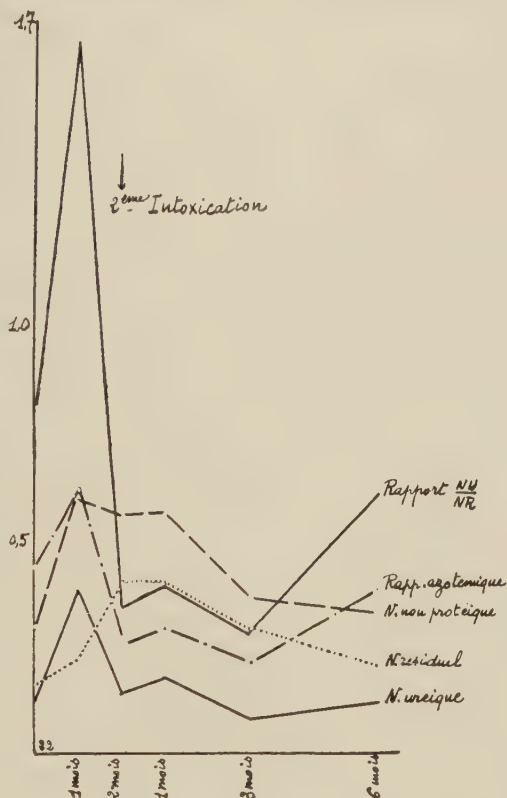
On voit, en définitive que, malgré la coexistence d'une hépatite et d'une néphrite, on peut, dans une certaine mesure, sinon à un seul moment donné, du moins par l'évolution des faits, arriver à attribuer à chacun de ces processus la part qui lui incombe dans les troubles

observés dans le métabolisme azoté.

4° Ces faits étant établis, il résulte, de la confrontation des troubles fonctionnels et des lésions histologiques observées chez nos quatre chiens, qu'il existe une certaine concordance entre l'importance des unes et des autres.

Le chien 19 présentait des lésions étendues, portant sur tous les éléments de son foie : dégénérescence graisseuse péri-centrolobulaire, infiltration graisseuse périlobulaire, dégénérescence importante du chondriome, diminution du glycogène, altérations nucléaires, réaction kupfférienne, infiltration du conjonctif par des lymphocytes et des polynucléaires endan-

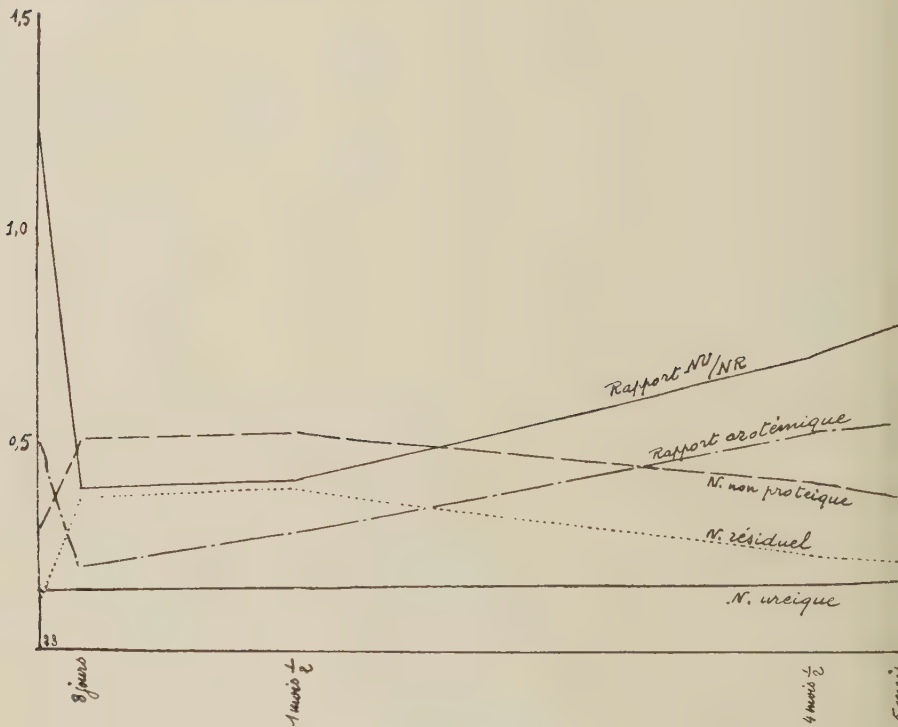
gée et périangéite atteinte des conduits biliaires, etc. Or, toutes les fonctions du foie sont perturbées à l'exclusion cependant, fait curieux, de la fonction chromagogue. L'élimination du Rose bengale a continué, en effet, à s'effectuer normalement. Ce fait mis à part, l'animal présentait des réactions hypoglycémique et hyperglycémique nettement pathologiques et une élimination prolongée du galactose, de la cholurie et de l'hyperbilirubinémie, un effondrement du



GRAPHIQUE 3

taux de la fibrinémie et du retard de la coagulation, une augmentation dans les urines et dans le sang de N résiduel, de N non protéique, de N formol et dans le sang une élévation d'ailleurs modérée des polypeptides, enfin une diminution de moitié, du rapport sérine-globuline, qui était déjà, avant l'expérience, trois fois plus bas qu'à la normale.

Les trois autres chiens ont présenté une hépatite beaucoup moins prononcée et à des lésions plus fragmentaires, caractérisées, au bout de un mois environ, par exemple : du côté du tissu conjonctif, par une légère fibrose périvasculaire et péricanaliculaire dans les espaces de Kiernan et autour des lobules, plus rarement dans la région centrolobulaire, et par



GRAPHIQUE 4

de l'angéite; du côté des cellules hépatiques, par une infiltration graisseuse modérée, et par des modifications parcellaires et peu étendues du chondriome (clarification, mitochondriolyse, hyposidérophilie), toutes ces lésions s'observant surtout au voisinage des plages de réaction conjonctive dans des zones claires, contrastant avec des zones sombres à chondriome abondant.

Les troubles fonctionnels correspondant à ces lésions ont été naturellement beaucoup moins intenses et plus fragmentaires que dans le cas précédent : légère ampliation de la courbe de tolérance au glucose (2 cas sur 3), légère urobilinurie (2 cas sur 3), augmentation de la lipémie (2 cas sur 3); dans les urines, légère augmentation de N résiduel (2 cas sur 3), de N formol (2 cas sur 3), et dans le sang, élévation du taux des polypeptides, de N formol, de N non propétiqque et de N résiduel, l'acroissement de ces dernières valeurs étant plus marqué, mais dû, pour une part seulement, à l'atteinte du foie, chez deux chiens qui présentèrent une néphrite associée à l'hépatite.

Enfin, chez tous ces animaux, nous avons constaté une diminution considérable du rapport sérine-globuline par diminution des sérines et augmentation des globulines. Cette diminution fut du même ordre de grandeur que chez le chien 19, dont le foie était si profondément altéré, tant et si bien que nous ne pouvons nous défendre d'un certain étonnement devant cette discordance entre l'intensité du trouble et la bénignité des lésions observées. Nous aurons l'occasion de revenir sur ce point.

En tous cas, chez aucun de nos chiens, nous n'avons constaté d'anomalie de l'élimination du Rose bengale, de la courbe d'hypoglycémie insulinique, de la fonction biliaire, en dehors d'une légère urobilinurie, de l'élimination du galactose, de la coagulation du sang. Il semble donc que ces tests d'insuffisance hépatique sont, chez le chien, de sensibilité moindre que les précédents, et exigent, pour être pathologiques, des altérations histologiques plus importantes.

5° Nous avons suivi l'évolution des lésions et des troubles fonctionnels chez deux chiens pendant cinq (Chien 20, Obs. 4), et six mois (Chien 18, Obs. 3), après l'intoxication phosphorée. A ce stade, les réactions conjonctives périvasculaires sont en nette décroissance. Les modifications mitochondriales sont également moins marquées, mais on observe encore, en contraste avec des cellules sombres à chondriome abondant, des

images de clarification réparties dans tout le lobule avec margination du chondriome, mitochondriolyse et hyposidérophilie.

Or, fonctionnellement, les seuls troubles persistants étaient à ce stade un abaissement encore notable du rapport sérine-globuline, et une élévation modérée dans le sang dans un des deux cas (Chien 20), des polypeptides, de N non protéique et dans les deux cas, de N résiduel.

Ainsi, les séquelles anatomiques les plus persistantes d'une agression toxique du foie par le phosphore, sont les modifications du chondriome, et les troubles fonctionnels les plus tenaces se limitent à la fonction protidique du foie.

CHAPITRE II

HEPATITES TOXIQUES PAR ADMINISTRATION DE TETRACHLORURE DE CARBONE

I. — TRAVAUX ANTERIEURS.

De très nombreux travaux ont été consacrés au tétrachlorure de carbone en tant qu'antihelminthique et toxique industriel. Mais les recherches effectuées ont surtout envisagé les points de vue toxicologique, hygiénique ou social. L'exposé détaillé de ces travaux se trouve dans la thèse récente de Chomereau-Lamotte (1937), réalisée dans le laboratoire du Professeur Lande, sous la direction du Professeur agrégé Dervillée.

Par contre, l'étude expérimentale des lésions parenchymateuses provoquées par l'ingestion de tétrachlorure de carbone, toxique assez électif de la glande hépatique, a été moins poussée. Elle a cependant fait l'objet de mémoires importants dont les principaux vont être analysés dans les pages qui suivent.

Ces travaux ont surtout envisagé l'évolution des lésions hépatiques provoquées par le tétrachlorure de carbone en ingestion. En outre, on a utilisé dans de nombreuses recherches le même toxique, à des doses faibles le plus souvent, pour l'étude des lésions initiales des hépatites chroniques ou aiguës. Ces stades initiaux de l'hépatite toxique au tétrachlorure de carbone sont actuellement bien connus. Ils ont fait l'objet des recherches de nombreux auteurs, parmi lesquels Albot (1931) a apporté récemment une mise au point très complète de cette question. De tels travaux, essentiellement différents par leur orientation du présent mémoire, ne seront pas envisagés ici.

Enfin, l'utilisation de l'ingestion de tétrachlorure de carbone comme mode d'agression hépatique dans le but de déterminer un état d'insuffisance du foie d'obtention facile pour une étude de troubles fonctionnels n'a été que partiellement réalisée.

Il convient donc d'étudier successivement :

1° Les lésions des organes après ingestion de tétrachlorure de carbone :

A) Les lésions du foie :

a) Chez le chien ;

b) Chez les autres animaux.

B) Les lésions des autres organes.

2° Les modifications fonctionnelles hépatiques observées après ingestion de tétrachlorure de carbone chez l'animal.

1° Lésions des organes après ingestion de tétrachlorure de carbone.

Seules les lésions obtenues expérimentalement sont envisagées ici. Les observations d'intoxications accidentelles humaines, dans l'ensemble assez comparables entre elles, font cependant intervenir des facteurs très variés. Aussi ne seront-elles pas retenues, quoique certaines, telles celles de Docherty et Burgess (1922), effectuées sur des prisonniers condamnés à mort, aient la valeur de véritables expériences. En règle générale, d'ailleurs, les résultats de ces recherches sur l'homme sont parallèles à ceux que fournit l'étude sur l'animal.

A) LÉSIONS DU FOIE.

Les lésions hépatiques sont caractérisées avant tout par des altérations importantes centrolobulaires, suivies d'un processus réparateur qui restaure plus ou moins rapidement et complètement l'intégrité de l'organe.

A ces lésions centrolobulaires se joignent des modifications de la portion restante du lobule qui jouent un grand rôle dans l'évolution de l'intoxication.

Il convient, pour la clarté de l'exposé, d'envisager l'étude de ces lésions hépatiques chez le chien d'abord, puis chez les autres animaux quoique, dans l'ensemble, les descriptions anatomo-pathologiques soient assez facilement superposables.

a) *Chiens.*

Les lésions hépatiques ont été examinées pendant les vingt premiers jours de l'intoxication par Meyer et Pessoa (1923). Puis Gardner, Grove, Gustafson, Maire, Thompson, Wells et Lamson (1923) ont étudié les effets de l'ingestion de doses variées de tétrachlorure de carbone : doses massives répétées (25 cc. par kilogramme), dose unique allant de 0,01 à 10 cc. par kilogramme sur le foie du chien.

Les doses massives amènent la mort des animaux en une ou deux semaines. Leur foie est marbré. Microscopiquement, il existe une nécrose *centrolobulaire* en voie de guérison avec infiltration de graisse dans tout le lobule. Les cellules périportales sont un peu moins altérées.

Les doses faibles de 0,01 à 1 cc. par kilogramme déterminent des lésions minimales centrolobulaires.

Avec 2 cc. par kilogramme la lésion centrolobulaire est plus accentuée et peut atteindre les deux-tiers du lobule.

Avec 4 cc. par kilogramme, dose minima qui détermine des modifications du test du Rose bengale (Lamson et Mc Lean), la nécrose centrolobulaire est particulièrement nette.

Gardner et ses collaborateurs ont étudié le développement et la régression des lésions après ingestion de 4 cc. de tétrachlorure de carbone par kilogramme sur 26 chiens dont l'un mourut après quarante-huit heures, les autres étant sacrifiés de six heures à cinq semaines après l'ingestion du toxique.

Voici, suivant ces auteurs, l'évolution des lésions :

6 heures. Aspect gonflé et peu coloré des cellules centrolobulaires.

12 heures. Gonflement œdémateux, pâle, des cellules centrolobulaires. La zone médiolobulaire, à la limite des cellules touchées, est remplie de gouttelettes graisseuses. Il existe un

petit nombre de cellules centrolobulaires qui paraissent irrémédiablement altérées: contours cellulaires indistincts, noyaux fragmentés et pycnotiques.

24 heures. On observe un stade analogue au précédent ou une nécrose centrolobulaire atteignant le tiers interne du lobule, selon les cas.

48 heures. Une « *magnifique nécrose centrolobulaire* » atteint la moitié de la superficie du lobule : les cellules hépatiques y sont peu colorées, les noyaux dégénérés. Les capillaires radiés et les cellules de Kupffer ne semblent pas avoir réagi. Une bande de cellules en dégénérescence grasseuse marque la limite entre la zone nécrosée et la zone saine. Cependant les cellules en dégénérescence grasseuse ne paraissent pas irrémédiablement altérées : elles ont conservé leurs membranes cellulaires et leurs noyaux sont intacts.

4-5 jours. La nécrose centrolobulaire est très nette, mais les cellules sont déblayées ; on voit un réseau de capillaires collabés avec cellules de Kupffer intactes. Les cellules qui avoisinent la zone de nécrose contiennent de nombreuses et grosses gouttelettes de graisse. Les cellules de la région périportale paraissant normales.

7 jours. La nécrose centrale du lobule est en voie de régression. Elle est occupée par le réseau de capillaires et de cellules de Kupffer indemnes. Ces dernières contiennent du pigment brun ferrugineux.

Un bon nombre de cellules périportales sont hydropiques, peu colorables, à protoplasma réticulé, mais ne présentent pas d'images de dégénérescence grasseuse.

2 semaines. La nécrose centrale est en voie de guérison. Elle se présente sous la forme d'aires de capillaires collabés autour des veines centrales avec cellules de Kupffer chargées de pigment brun. Les cellules hépatiques adjacentes contiennent de la graisse. Il n'a pas été observé de figure de régénération et cependant la régénération doit s'y effectuer car le foie est de volume normal et les lobules n'ont pas diminué de superficie.

3 semaines. Dans les régions centrolobulaires on voit des aires stellaires de tissu cicatriciel entourant les veines sous-hépatiques. Dans ces aires les cellules de Kupffer sont chargées de pigment brun.

La surcharge graisseuse s'observe toujours autour de ces foyers en voie de cicatrization.

4-5 semaines. Les aires stellaires de capillaires intacts encerclent la veine centrolobulaire et sont elles-mêmes entourées d'une zone de cellules hépatiques peu ou pas altérées (légère surcharge graisseuse ou aspect clair, hydropique du lobule).

Les stades tardifs de l'hépatite toxique au tétrachlorure de carbone ont été envisagés plus particulièrement par Lamson et Wing (1926) qui ont suivi des chiens intoxiqués à l'aide de 3 à 25 cc. de tétrachlorure de carbone administrés environ tous les deux jours et ont sacrifié les animaux entre cinq et six mois après le début de l'intoxication.

A ce stade tardif d'une intoxication longuement prolongée et que les animaux supportèrent remarquablement bien, sans perte de poids, sans trouble apparent de la santé, Lamson et Wing observent des modifications appréciables seulement au niveau du foie.

Cet organe présente alors une sclérose évolutive nette avec bouleversement de la lobulation, sclérose ayant de grandes analogies avec ce que l'on rencontre dans la cirrhose de Laënnec.

Cependant ces foies diffèrent des foies humains parce qu'il semble que la lésion initiale ait été centrolobulaire et qu'il se soit produit un tassement des lobules entraînant des modifications dans l'aspect du conjonctif périlobulaire qui paraît augmenté.

De tels aspects simulent une lésion primitivement périportale, si bien qu'il semble possible à Lamson et Wing d'obtenir par une intoxication assez prolongée des images difficiles à distinguer de la lésion humaine à un stade avancé.

Cette analogie avec la cirrhose de Laënnec paraît encore plus grande dans les observations de Bollman et Mann (1931)

qui ont porté non seulement sur les images histologiques, mais aussi sur le comportement clinique des chiens à un stade tardif de l'intoxication par tétrachlorure de carbone.

Ces auteurs insistent sur l'aspect évolutif de la cirrhose réalisée. Ce caractère se manifeste sans administration ultérieure de poison et conduit à des aspects de cirrhose de Laënnec.

Bollman et Mann ont observé des hémorragies gastriques et intestinales, le développement d'une ascite volumineuse nécessitant des ponctions de 1.000 et 3.000 cc. Le régime agissait sur la formation de cette ascite : peu ou pas d'ascite chez les chiens nourris avec du sirop et des hydrates de carbone, ascite importante avec un régime de protéines.

b) Autres Animaux.

Expérimentalement chez le Rat, Lacquet (1932) a obtenu à l'aide d'ingestion de doses uniques de tétrachlorure de carbone (0 cc. 25 à 0 cc. 75) des lésions hépatiques qui, dans leur aspect et leur évolution, sont superposables à celles observées chez le Chien après ingestion d'une dose unique de 4 cc. par kilog de toxique par Gardner et ses collaborateurs.

Dans ces conditions, la restauration des lésions hépatiques est complète chez le Rat en deux semaines. Le foie gonflé et friable, veiné par un réseau jaunâtre distinctement marqué en surface a repris un aspect microscopiquement normal.

Les figures de mitoses peuvent être saisies après vingt-quatre heures, donc très précocement, dans des cellules hépatiques de la zone périportale. Elles peuvent même se voir parfois dans les cellules surchargées de graisse.

Des ingestions répétées deux fois par semaine de 0 cc. 25 de tétrachlorure de carbone aux Rats amènent, après dix à trente doses, une augmentation nette du conjonctif; la lobulation habituelle du foie est troublée et le parenchyme divisé en îlots distincts vacuolisés par la graisse.

Lacquet pense que l'administration de doses répétées de toxique épuise le pouvoir de régénération du parenchyme et laisse place à une prolifération plus active du conjonctif.

Des constatations de cet ordre, faites dans les mêmes conditions expérimentales sont consignées dans une courte note de Van der Schueren (1932).

Chez le Cobaye, Phelps et Hu (1924) ont obtenu une nécrose centrolobulaire du foie dont la régénération est complète en huit jours.

En résumé, chez le Chien comme chez le Rat ou le Cobaye, l'ingestion de doses appropriées de tétrachlorure de carbone détermine l'apparition de lésions hépatiques caractérisées essentiellement par la présence d'une nécrose centrolobulaire.

Dans les jours et les semaines qui suivent l'intoxication, ces lésions centrolobulaires entrent dans une phase de réparation qui se poursuit progressivement et aboutit à la restauration relative de l'architecture hépatique.

A un stade tardif, en effet, quand l'intoxication a été unique ou de faible importance, le foie se restaure presque complètement, ne laissant que quelques cicatrices fibreuses, témoins de lésions guéries.

Si, par contre, l'animal a été soumis à des intoxications répétées, le stade tardif de l'évolution hépatique est caractérisé par des images qui rappellent celles de la cirrhose de Laënnec du foie humain.

B) LÉSIONS DES AUTRES ORGANES.

En dehors des lésions hépatiques, le tétrachlorure de carbone en ingestion ne donne pas de modifications grossières des autres organes.

Gardner et ses collaborateurs, Meyer et Pessoa notent entre le deuxième et le quatrième jour après l'intoxication, une surcharge graisseuse anormale dans les cellules de quelques tubes de la corticale du rein. Les mêmes lésions se retrouvent après deux semaines, étendues même aux anses de Henle.

Ces constatations et surtout les interprétations qui en sont données appellent des réserves. Les recherches déjà anciennes de Mulon, celles plus récentes de Millot et de Verne ont montré en effet que chez les Carnivores et notamment chez le Chien,

on trouve à l'état normal, des enclaves adipeuses au niveau des cellules des tubes urinaires. Ces enclaves, parfois très nombreuses, présentent selon les sujets les variations d'abondance et de colorabilité, en rapport probablement avec des modalités encore mal connues du fonctionnement rénal chez ces animaux.

Ces notions, d'une part, et l'absence de signes d'insuffisance rénale, d'autre part, chez les animaux intoxiqués par du tétrachlorure de carbone, portent à croire que les reins échappent dans une large mesure à l'action de cette substance.

Phelps et Hu ayant observé une nécrose de la zone fasciculée de la cortico-surrénale chez un homme intoxiqué par ingestion de tétrachlorure de carbone pris comme antihelminthique, rencontrent cette même lésion sur le Cobaye intoxiqué expérimentalement. Chez cet animal, Phelps et Hu mettent en évidence des nécroses cellulaires dans la partie la plus interne de la fasciculée et de la réticulée.

2° Modifications fonctionnelles hépatiques observées après ingestion de Tétrachlorure de carbone chez l'animal.

L'étude de troubles fonctionnels hépatiques consécutifs à l'administration orale de tétrachlorure de carbone est restée jusqu'ici incomplète. A notre connaissance, peu d'auteurs s'y sont attachés et encore leurs études, limitées à des points particuliers, n'ont jamais été effectuées systématiquement sur toutes les fonctions du foie et n'ont jamais été poursuivies dans le temps.

De même, la comparaison entre l'état anatomique et l'état fonctionnel des foies de ces animaux aux divers stades de l'intoxication n'a pas été faite. Il s'agit là d'ailleurs d'une constatation qui vaut aussi pour les autres modes d'agression hépatique.

Voici les quelques données très fragmentaires que nous pouvons recueillir dans la littérature.

a) Chiens.

Quarante-huit heures après l'administration de 3 à 25 cc. de tétrachlorure de carbone à des Chiens, Lamson et Wing (1926) notent un trouble de certaines fonctions du foie caractérisé par des modifications de l'excrétion de la phénoltétrachlorophthaléine, de la tolérance au lévulose, de la bilirubinémie et de la fibrinémie. Ces désordres, constatés au début de l'intoxication, ne sont plus retrouvés à la suite de l'administration continue du toxique pendant plusieurs semaines, malgré les très sévères lésions du foie trouvées à l'autopsie.

Toujours dans la période initiale de l'intoxication chez le Chien, au cinquième-sixième jour après l'administration de 4 cc. par kilog de tétrachlorure de carbone, Lamson, Gardner, Gustafson, Maire, Mc Lean et Wells (1924) ont étudié le comportement de divers constituants normaux du sang, l'épreuve au Rose bengale (injection de 5 mgr. par kilog intraveineux) et l'épreuve de la P.S.P.

Parmi les éléments étudiés : R. B., P. S. P., taux des hématies et des leucocytes, hémoglobine, pH, N non protéique, N uréique, cholestérol, bilirubine, réserve alcaline, seules les données fournies par l'épreuve du R. B. et le taux de la bilirubinémie ont été anormales.

1° *Rose bengale*. L'épreuve a été faite après injection intraveineuse de 5 mmgr. par kilog de colorant, la recherche étant ensuite effectuée dans le sang, trois, dix, quinze, trente et soixante minutes après l'injection.

Normalement il n'y a plus trace de colorant après trente minutes. Après intoxication, le colorant persiste après quinze, trente minutes. Le taux après trois minutes n'est pas notablement augmenté. Il s'agit donc d'une rétention anormalement prolongée.

2° *Bilirubinémie*. Dosée par la technique de Van den Bergh, le pigment biliaire augmente dans les proportions suivantes :

Avant	Après					
	1	2	3	4	5	6 jours
0,5	2	2,5	1,4	2	0,5	0,6

b) *Lapins.*

Chez le Lapin intoxiqué par ingestion de doses croissantes de tétrachlorure de carbone, en commençant par 1 cc., Adlersberg et Minibeck (1936) trouvent des modifications du métabolisme de l'eau, de l'excrétion du galactose et de l'épreuve de Quick au benzoate de soude.

Après ingestion de 10 gr. de galactose dissous dans 100 gr. d'eau, le Lapin normal élimine dans les urines des quatre heures consécutives 1,4 à 1,73, en moyenne 1,5 de galactose. Après l'intoxication, ce taux augmente notablement et passe de 1,8 à 2,7.

L'acide benzoïque éliminé en quatre heures après injection de 2 gr. de benzoate de soude dans 100 gr. d'eau est de 0,6 à 0,7 chez le lapin avant l'intoxication. Cette excrétion tombe à 0,50 après l'intoxication.

Au cours de l'intoxication du Lapin par le tétrachlorure de carbone, c'est l'épreuve de Quick qui est la première touchée, la galactosurie n'étant influencée que plus tardivement.

Dervillée et Castagnou (1934) ont étudié les variations de la glycémie sous l'influence de l'ingestion de doses importantes (2 cc. par kg.) de tétrachlorure de carbone chez le Lapin. Dans ces conditions, se produit une hypoglycémie brutale dans les premières vingt-quatre heures, chute glycémique non proportionnelle à la dose de toxique administrée.

En résumé, la recherche des signes d'insuffisance hépatique chez les animaux intoxiqués par tétrachlorure de carbone n'a pas été faite d'une façon systématique.

Les résultats dont on peut faire état sont trop fragmentaires pour que l'on puisse en tirer des conclusions d'ensemble.

Il est, par contre, certain qu'aux graves lésions initiales du foie, que déterminent des doses importantes de tétrachlorure de carbone, correspondent des altérations fonctionnelles complexes dont certains éléments seuls ont été saisis : rétention du Rose bengale, élévation de la bilirubinémie, troubles de la galactosurie et de l'épreuve de Quick, modifications de l'épreuve de diurèse provoquée, chute glycémique.

II. — RECHERCHES PERSONNELLES.

OBSERVATIONS CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET HISTOLOGIQUES.

Nos recherches ont porté sur un ensemble de huit Chiens intoxiqués par administration de tétrachlorure de carbone par voie gastrique. Dix-sept biopsies hépatiques, précédées d'une série d'explorations fonctionnelles, ont été réalisées et ont permis l'étude de l'évolution du processus toxique. Les documents qui suivent sont classés stade par stade, de deux jours à deux ans après l'intoxication.

OBSERVATION V.

Hépatite toxique par le tétrachlorure de carbone.

Examens du foie deux jours après l'intoxication. *Chien 26.*
(1^{re} Biopsie.)

a) ETUDE EXPÉRIMENTALE.

Ce chien de 14 kg. a reçu, le 16 mars 1936, 56 cc. de CCl_4 , soit 4 cc. par kg. L'animal ne vomit pas, et les jours suivants on refait les épreuves d'exploration fonctionnelle. Le 18 mars, soit quarante-huit heures après l'intoxication, on pratique une biopsie hépatique.

On trouvera les résultats détaillés des examens biologiques dans le tableau V. Le rein de cet animal n'a pas été troublé dans ses fonctions. Il n'en est pas de même du foie.

La fonction sucrée se montra perturbée comme l'indique l'amplitude de la courbe de tolérance au glucose (courbe 5). Cependant, l'épreuve de la galactosurie provoquée donna des résultats normaux. Le taux du glycogène hépatique était très bas (1,79). Les troubles de la fonction biliaire se sont manifestés par de l'urobilinurie et de la cholalurie. La fonction chromagogue fut une des plus altérées, comme le montre la rétention importante du Rose bengale. La fonction sanguine fut fortement troublée: on constata du retard de la coagulation sur

lame, l'absence de coagulation en tube et une diminution de moitié de la fibrinémie. La fonction lipidique fut peu perturbée : légère élévation de la lipémie. La fonction azotée était très déficiente : on observa dans les urines une augmentation de N protéique, de N formol et de N résiduel, et dans le sang

TABLEAU V

1° *Epreuves fonctionnelles*

	Normal	2 jours après (1 ^{re} Biopsie)	16 jours après (2 ^{me} Biopsie)	30 jours après (3 ^{me} Biopsie)
Hyperglycémie	normale	augmentée	élevée anormal.	augmentée
Rose bengale	7-1-0	22-13-9	11-6-2	10-3-1
Galactosurie 1	270-13,8 ‰	250-18 ‰	270-15 ‰	270-15 ‰
Galactosurie 2	50-15 ‰	50-9 ‰	70-7,5 ‰	70-7,5 ‰
Galactosurie 3	500-1,10 ‰	540 traces	480-0	480-0-0
Galactosurie 4	650-0	760-0	950-0	950-0-0
P.S.P.	67 ‰	65 ‰	66 ‰	66 ‰
Constante Ambard..	0,07	0,07	0,04	0,04

2° *Analyses d'urines*

	1600	1600	1950	1430
Quantité d'urines...	1600	1600	1950	1430
Glucose	0 ‰	0 ‰	0 ‰	0 ‰
Chlorures	5,1	6,2	6	5,2
Pigments biliaires..	0	0	0	0
Urobiline	0	fort excès	0	0
Sels biliaires.....	0	présence	0	0
Urée	7,2	12,8	20,10	7,40
Maillard	0,03	0,03	0,03	0,06
Az. résiduel.....	0,70	1,55	1,50	1,75
Ac. am. + Az. H ⁴ ...	0,17	0,46	0,43	0,34
N. non protéique...	4,05	6,50	10,9	5,2
Acide urique.....	0,13	0,13	0,11	0,11
Créatine	0,05	0,15	0,10	0,10
Créatinine	0,3	0,30	0,4	0,30
Indican	0	0	0	0
Scatol	0	0	0	0
Acétone	0	0	0	0
Albumine	0,06	0,07	0,04	0,02
Cylindres	0	0	0	0
Cellules	0	0	0	0

3° Analyses de sang

	Normal	2 jours après (1 ^{re} Biopsie)	16 jours après (2 ^{me} Biopsie)	30 jours après (3 ^{me} Biopsie)
Chlore total	2,97 ‰	3,03 ‰	3,03 ‰	3,27 ‰
Chlore plasmatique .	3,91	3,64	3,82	3,93
Chlore globulaire ..	2,15	2,42	2,21	2,27
chl. gl.-chl. plasm..	0,54	0,66	0,57	0,57
cholestérol	1,75	1,82	1,62	2,50
lipémie	6,2	7,4	6,2	8,2
bilirubinémie	0	0	0	0
urée	0,33	0,38	0,43	0,41
Protéines tot.....	58,5	66,2	65,3	66,1
sérine	32,9	28,7	25,1	27,7
globuline	25,6	37,5	40,2	38,4
sérine-globuline ...	1,2	0,76	0,62	0,72
Polypeptides	0,028	0,056	0,035	0,037
N. am. + Az. H ⁴ ...	0,051	0,060	0,068	0,071
N. non protéique...	0,27	0,37	0,38	0,40
acide urique.....	0,011	0,010	0,012	0,011
créatine	traces	traces	traces	traces
créatinine	0,012	0,015	0,015	0,015
N. résiduel	0,11	0,19	0,18	0,21
rapport azotémique	0,58	0,49	0,54	0,49
rapport NU/NR ..	1,44	0,95	1,14	0,91
fibrine	5,8	3	5,75	6,1
coagul. lame	2 à 3 min.	9 à 10 min.	5 min.	
coagul. tube	normale	pas de coagul.- sédimentation	5 min.	
hématies	6.000.000	6.000.000	6.045.000	
leucocytes	7.700	7.500	20.224	
hémoglobine	95 ‰	91 ‰	86 ‰	75 ‰
glycogène hépatique		1,79 ‰	5,82 ‰	6,62 ‰

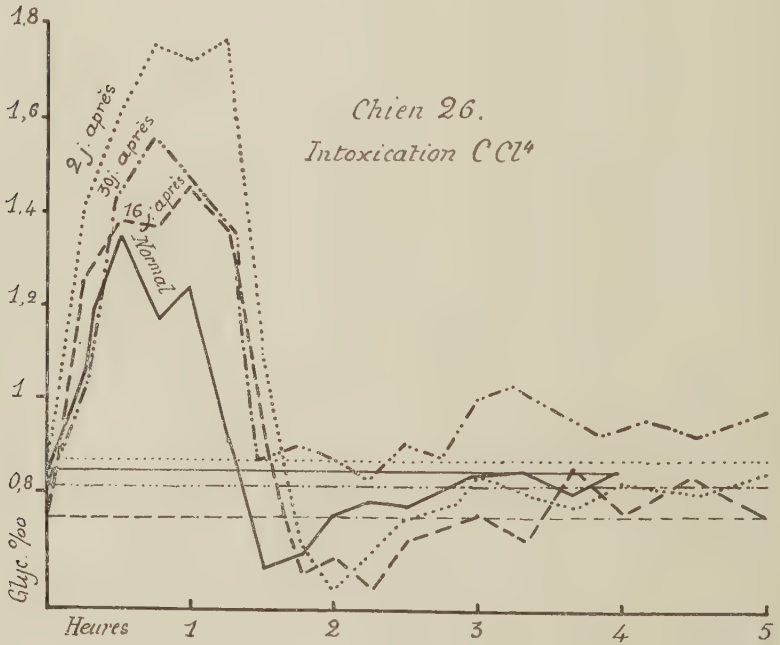
l'inversion du rapport sérine-globuline (0,76), l'augmentation du taux des polypeptides, de N formol, de N non protéique et de N résiduel dont le chiffre a doublé. Le taux de l'urée sanguine était normal; les rapports azotémiques et NU/NR étaient abaissés.

En somme, toutes les fonctions du foie étaient atteintes, mais elles ne l'étaient pas d'une manière intense, surtout si

l'on compare les troubles observés à ceux qui ont été constatés dans les cas de dégénérescence grave du foie.

b) ETUDE HISTOLOGIQUE.

Macroscopiquement, le foie de cet animal offre un aspect marbré qui rappelle beaucoup ce que l'on décrit en clinique humaine sous le nom de *foie muscade*, bien qu'il s'agisse de lésions très différentes.



COURBE 5

Microscopiquement, on observe une nécrose centrolobulaire du foie, affectant une disposition en îlots de contours irrégulièrement polygonaux. Peu de lobules ont échappé à l'action toxique. Cependant, l'étendue des lésions, toujours notable, est variable, suivant les points. En outre, les divers îlots de nécrose centrolobulaire sont reliés les uns aux autres par des bandes larges ou étroites de parenchyme hépatique également en voie de dégénérescence, de sorte que l'on peut,

sans erreur, estimer à un tiers ou même à la moitié la masse de tissu en voie de liquidation (fig. 8).

Il faut retenir, dès maintenant, que les lésions nécrotiques ne sont pas strictement localisées aux zones centrolobulaires, mais qu'elles s'irradient à partir de celles-ci, en divers sens, vers la périphérie des lobules, de sorte que le terme de nécrose centrolobulaire employé par Gardner est imparfait et consacre même une inexactitude.

Les lésions réalisées au niveau de ces territoires sont tout à fait typiques. Ni les travées de Remak, ni les cellules hépatiques ne sont reconnaissables. Ces derniers éléments sont transformés en une masse de cytoplasme fortement acidophile, homogène ou granuleux, à contours mal définis. Le noyau a disparu dans beaucoup de cellules ; cependant, les figures de pycnose sont rares. C'est plutôt par dissolution caryolytique que se fait la liquidation des noyaux. Dans certaines de ces cellules, ou plus exactement de ces cadavres cellulaires, il existe des enclaves lipoïdiques sous forme de gouttelettes soudanophiles plus ou moins nombreuses, quelquefois très abondantes et, aussi, des boules de petite taille de pigment qui sont constituées par des chromolipoïdes.

Tous ces territoires sont le siège, surtout à leur périphérie, d'une invasion modérée de cellules migratrices, cellules rondes mobiles lymphocytiformes, plasmazellen et leucocytes polynucléaires. En certains points se rencontrent de petits foyers hémorragiques microscopiques.

Un phénomène qui s'observe en ce moment dans ces zones de nécrose, c'est une réaction marquée des cellules de Kupffer qui se sont multipliées. De plus, ces éléments échangent entre eux des anastomoses qui s'engagent dans l'épaisseur des travées de Remak et contribuent ainsi à leur dislocation et à leur fragmentation.

Les méthodes d'imprégnation argentique révèlent dans ces mêmes régions l'existence d'une réaction du réticulum dont les fibres sont par endroit épaissies.

Entre les territoires nécrosés règnent des plages périlobulaires, d'étendue variable, d'apparence saine tout au moins plus faiblement atteintes. Celles-ci se distinguent très nettement des premières. Il n'y a pas dans ces zones d'infiltration de cellules lympho-conjonctives; les travées de Remak ne sont ni morcelées, ni disloquées; les cellules hépatiques qui les constituent ont une forme générale et des contours normaux. La limite de séparation entre les deux sortes de zones est toujours très nette et soulignée par une surcharge graisseuse et une infiltration de cellules mobiles des premières rangées cellulaires qui marquent le début des surfaces non nécrosées. A ce niveau, les liaisons entre les deux tissus sont faibles et, en certains endroits, des ruptures accidentelles provoquées par la fixation et autres manœuvres techniques simulent de véritables sillons d'élimination.

Ces territoires comprennent, en effet, en allant du centre du lobule vers la périphérie, deux plages: l'une interne, confinante aux zones de nécrose, qui mérite le nom de *plage de conservation relative* et qui est caractérisée essentiellement par des altérations qualitatives et quantitatives du chondriome; l'autre, ou *zone de conservation apparente*, qui règne à la périphérie du lobule et dans laquelle on trouve des cellules hépatiques le plus souvent nombreuses apparemment intactes, notamment au point de vue mitochondrial (fig. 22).

a) *Plages de conservation relative.* L'étude systématique de ces plages montre qu'en fait, elles ont été atteintes par le processus toxique, mais d'une façon moins brutale et moins profonde.

L'étude du chondriome montre des modifications très importantes de ce constituant. Sans doute, un certain nombre de cellules, variable naturellement avec les territoires considérés, isolées ou réparties en petits groupes, abondantes dans les points les plus éloignés des zones de nécrose, ont conservé un chondriome abondant, formé de mitochondries granuleuses fortement sidérophiles. D'autres cellules, aussi nombreu-

ses ou même plus nombreuses parfois, particulièrement abondantes au voisinage des zones de nécrose, possèdent un chondriome granuleux, mal colorable, grisâtre, fortement hyposidérophile. Il n'existe, à ce stade, que peu ou pas de cellules en clarification.

b) Zones de conservation apparente. Les zones de conservation relative sont généralement assez étroites ; elles forment une transition entre les plages de nécrose et les territoires où les cellules hépatiques ont conservé leurs attributs morphologiques et, notamment, un chondriome d'aspect uniformément granuleux, mais dont les éléments sont de forme régulière, de taille et de sidérophilie normales. On peut appeler ces régions : zones de conservation apparente.

Un assez grand nombre de cellules qui règnent dans les zones de conservation relative, au contact même des territoires de conservation apparente, présentent des figures de mitoses. On trouve, au moins, une de ces images par champ d'immersion.

Si la plupart de ces mitoses aboutissent à des divisions authentiques, nous pensons, cependant, que ce n'est pas le cas pour toutes. Certaines d'entre elles traduisent probablement l'agonie de cellules touchées par le processus dans des conditions d'intensité moindre que celles qui sont réalisées au niveau des zones de nécrose. Cette interprétation se justifie par le fait que de telles divisions cellulaires s'observent parfois au niveau d'éléments à chondriome altéré, à glycogène absent ou raréfié, avec cytoplasme homogène ou s'accompagnent de figures chromatiques et, notamment, de plaques équatoriales anormales.

Nous avons déjà vu que les cellules qui jalonnent la périphérie des zones non nécrosées sont abondamment chargées de graisse. S'agit-il d'une surcharge ou d'une dégénérescence ? Il n'est pas facile de se prononcer dans tous les cas. Cependant, d'une façon générale, il ne faut pas oublier que l'on se trouve dans une zone où existent concomitamment des altérations du chondriome et des signes de souffrance nucléaire, de

sorte que nous sommes portés à croire que ces cellules qui marquent en quelque sorte la transition entre les zones nécrotiques et les zones moins gravement atteintes, sont destinées, en définitive, à disparaître pour la plupart d'une façon lente.

Le glycogène est tout à fait absent dans les cadavres de cellules hépatiques peuplant les îlots de nécrose. Dans le reste du parenchyme, cette enclave existe dans la plupart des cellules, mais sous un aspect histologique et avec une abondance variables. Mais, le plus souvent, ce glycogène est peu abondant et probablement faiblement condensé, en tout cas faiblement colorable. Mais, par places, isolées ou réparties en petits groupes, ne répondant à aucune systématisation définie, existent des cellules beaucoup plus fortement chargées de grains de glycogène violemment colorables en rouge. Toutefois, ces cellules paraissent plus nombreuses dans les parties centrales des zones en état de conservation relative. Cette donnée morphologique concorde exactement avec les dosages du glycogène hépatique qui ont montré que la proportion de ce corps n'atteint pas plus de 1,70 p. 1.000.

Les processus de nécrose à prédominance péricentrolobulaire ne vont pas naturellement sans entraîner de graves désordres sur les veines centrolobulaires. Les troncs portes interlobulaires sont à ce stade pratiquement intacts. Ce n'est que rarement qu'ils sont intéressés et encore, le plus souvent, sont-ils indemnes de lésions réactionnelles.

Les lésions observées frappent les veines de divers calibres et se traduisent par des altérations variées : lésions de phlébite aiguë avec ou sans coagulation intraveineuse et thrombose et assez souvent dislocation, dilatation du réseau capillaire adjacent. Les processus sont allés jusqu'à déterminer la disparition des veines centrolobulaires sur certaines parties de leur étendue tout au moins.

Les voies biliaires ont paru généralement indemnes.

En résumé, l'administration orale de tétrachlorure de carbone à la dose de 4 cc. par kg. détermine, au deuxième jour, un état histologique particulier du foie. Cet état se caractérise par

la production de zones de nécrose à topographie péricentrolobulaire, s'irradiant en bandes plus étroites de directions variées. Entre ces territoires règnent des plages de parenchyme moins gravement atteint.

Les phénomènes de nécrose se caractérisent par la dislocation, la fragmentation des travées de Remak, la dégénérescence autolytique des cellules hépatiques avec, éventuellement, des images de dégénérescence graisseuse et lipo-pigmentaire. Ces processus s'accompagnent d'une infiltration abondante de cellules migratrices lympho-conjonctives avec hyperplasie réactionnelle des cellules de Kupffer et des fibres grillagées.

Les territoires intermédiaires en état de conservation apparente sont eux-mêmes loin d'être indemnes. Des phénomènes de surcharge adipeuse, des altérations du chondriome (mitochondriolyse, hyposidérophilie), des mitoses cellulaires de signification agonique, une raréfaction considérable du glycogène s'observent au niveau d'un grand nombre de cellules hépatiques de ces territoires.

Il est évidemment difficile d'évaluer quantitativement l'importance des lésions dégénératives, mais elles sont certainement de l'ordre d'un bon tiers du parenchyme total. Et il faut encore faire des réserves sur la valeur fonctionnelle d'un grand nombre de cellules des zones non nécrotiques dont l'activité et la destinée demeurent certainement douteuses.

OBSERVATION VI

Hépatite toxique par le tétrachlorure de carbone.

Examens du foie quatre jours après l'intoxication. Chien 24.
(1^{re} Biopsie)

a) ETUDE EXPÉRIMENTALE.

Ce chien de 19 kg. reçoit, le 12 février 1938, 38 cc. de CCl_4 par sonde gastrique (2 cc. par kg.) et le 19 février 1938, 20 cc. de ce même produit, soit en tout 3 cc. par kg. en deux prises à huit jours d'intervalle.

Tout en conservant un aspect général satisfaisant, l'animal a vomi presque régulièrement tous les jours en plus ou moins grande quantité.

TABLEAU VI

1° *Epreuves fonctionnelles*

	Normal	4 jours après	40 jours après
Hypoglycémie	normale	pathologique	normale
Hyperglycémie	isoglycémique	isoglycémique	tendance à l'isoglycémie
Rose bengale.....	7-1-0	16-2-6	19-4-0
Galactosurie 1	220-8,5 ‰	320-15 ‰	95-10,4 ‰
Galactosurie 2	70-6,10 ‰	90-13,5 ‰	170- 9 ‰
Galactosurie 3	250-0	380- 1,30 ‰	500-0
Galactosurie 4	650-0	650-0	1800-0
P.S.P.	65 ‰	55 ‰	57 ‰
Constante Ambard..	0,07	0,04	0,06

2° *Analyses d'urines*

	1430	1950	2650
Quantité d'urines...			
Glucose	0 ‰	0 ‰	0 ‰
Chlorures	9,1	6,05	4,3
Pigments biliaires..	0	0	0
Urobiline	0	léger excès	0
Sels biliaires.....	0	0	0
Urée	10,8	11	7,8
Maillard	0,08	0,08	0,03
Az. résiduel.....	1,5	1,35	1,25
Ac. am. + Az. H ⁴ ...	0,66	0,50	0,22
N. non protéique...	6,6	6,5	4,85
Acide urique.....	0,13	0,13	0,12
Créatine	traces	0,05	0,10
Créatinine	0,40	0,30	0,30
Indican	0	0	0
Scatol	0	0	0
Acétone	0	0	0
Albumine	0,02	0,35	0,03
Cylindres	0	0	0
Cellules	0	0	rarees cellules

3° Analyses de sang

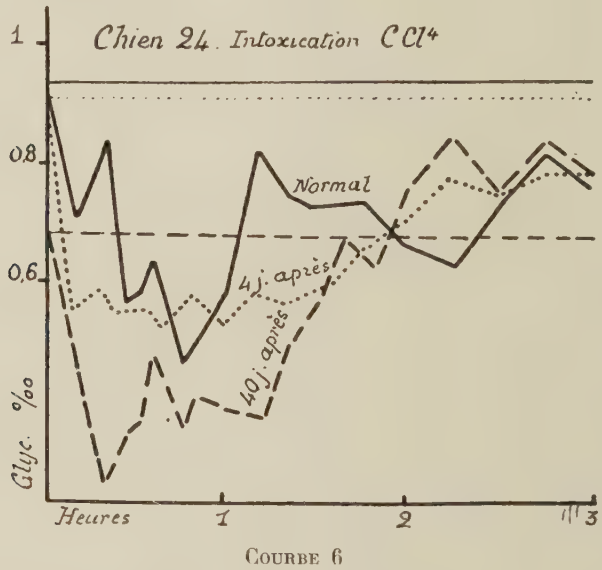
	Normal	4 jours après	40 jours après
Chlore total	3,45 ‰	3,33 ‰	3,03 ‰
Chlore plasmatique ...	4	3,57	4
Chlore globulaire	2,3	2,3	2,38
Chl. glob.-chl. plasm.	0,57	0,64	0,59
Cholestérol	1,02	1,25	1,75
Lipémie	3,6	4,6	6,8
Bilirubinémie	0	0,012	0
Urée	0,29	0,24	0,24
Protéines tot.	69,7	67,2	66,3
Sérine	40,4	30,5	25,2
Globuline	29,3	36,7	41,1
Sérine-globuline	1,37	0,83	0,61
Polypeptides	0,027	0,068	0,022
Ac. am. + Az. H ⁴	0,051	0,072	0,061
N. non protéique	0,24	0,35	0,34
Acide urique	0,008	0,009	0,010
Créatine	traces	traces	traces
Créatinine	0,010	0,012	0,018
N. résiduel	0,10	0,24	0,23
Rapport azotémique .	0,56	0,32	0,33
Rapport NU/NR	1,36	0,47	0,48
Fibrine	4,85	3,75	4,25
Hématies	normal	6.000.000	
Leucocytes	normal	8.000	
Glycogène hépatique ..		5,07 ‰	4,98 ‰

Le 23 février, toutes les épreuves fonctionnelles ayant été refaites, on pratique une biopsie hépatique, soit quatre jours après la fin de l'intoxication.

On trouvera les résultats détaillés des examens biologiques dans le tableau VI.

Au point de vue fonctionnel, cet animal a présenté des troubles du même ordre que le chien précédent, mais un peu moins prononcés. En ce qui concerne la fonction sucrée, l'hyperglycémie alimentaire n'a pu donner aucun renseignement, le sujet présentant des courbes isoglycémiques. La courbe d'hy-

poglycémie (courbe 6) montra un trouble évident de la recharge glycémique, mais cette recherche a été faite le lendemain de la deuxième intoxication. L'épreuve de la galactosurie était normale. En ce qui concerne la fonction biliaire, on nota de l'urobilinurie et une légère augmentation de la bilirubinémie. La fonction lipidique a été très légèrement influencée comme l'a montré une légère augmentation de la lipémie. La fonction sanguine ne se montra pas perturbée en ce qui concerne la coagulation ; le taux de la fibrine a cependant dimi-



nué d'une façon modérée. Enfin, au point de vue du métabolisme azoté, si l'on ne trouva pas de modification dans les urines, on nota dans le sang une diminution du rapport sérine-globuline (0,83), une augmentation des polypeptides dont le taux a été plus que doublé, une augmentation un peu moins importante du taux de N formol, de N non protéique et une élévation de N résiduel qui passa de 0,10 à 0,24. Le taux de l'urée était normal, les rapports azotémiques et NU/NR étaient abaissés. La fonction chromagogue était profondément altérée comme chez le chien précédent.

En résumé, toutes les fonctions sont un peu perturbées comme au stade de deux jours, mais d'une manière peu intense. Cette évolution se retrouve dans la marche des lésions histologiques.

b) ETUDE HISTOLOGIQUE.

Après une phase caractérisée par la nécrose de nombreux territoires centrolobulaires, on assiste (fig. 9):

a) A la liquidation des cellules hépatiques de ces territoires par histolyse, dégénérescence graisseuse et phagocytose.

b) A l'installation d'un processus de cicatrisation consistant dans la formation d'un réseau de cellules conjonctives anastomosées par leurs prolongements, d'origine surtout kupfférienne, et dans l'apparition d'un riche réseau de fibres précolлагènes qui se développent au contact ou dans l'intérieur même du réseau cellulaire (fig. 18). Dans les mailles de ce réseau, on note la présence de phagocytes libres chargés de débris graisseux de cellules hépatiques dégénérées (fig. 14).

Dans les zones qui ont échappé à la nécrose initiale et qui accusaient au stade précédent une atteinte toxique encore modérée, mais non douteuse d'un grand nombre de cellules, il existe des images en rapport avec l'évolution de cette agression. Cette évolution s'effectue, non point dans le sens d'une nécrose rapide, massive et brutale des éléments, mais dans le sens d'une réaction de clarification, peut-être réversible pour un grand nombre de cellules, mais aboutissant dans certaines d'entre elles à une régénération indiscutable (fig. 23). Dans ces mêmes régions, existent des figures de mitose moins nombreuses qu'au stade précédent, mais d'abondance encore notable.

En somme, après les orages violents du début, le processus toxique n'a pas épuisé entièrement sa nocivité. Celle-ci se manifeste encore sous une forme plus discrète et plus fragmentaire au niveau des zones qui avaient échappé à la nécrose massive initiale. La réapparition du glycogène et sa pré-

sence au niveau des cellules clarifiées elles-mêmes est un phénomène important à noter, car il coïncide avec l'amélioration des examens fonctionnels.

TABLEAU VII

1° *Epreuves fonctionnelles*

	Normal	5 jours après
Hypoglycémie	normale	normale (3° j.)
Hyperglycémie	normale	légèrem. augm.
Rose bengale	6-0-0	13-10-6
Galactosurie 1	250-13 ‰	300-11,25 ‰
Galactosurie 2	110-10,8 ‰	90-10,70 ‰
Galactosurie 3	250- 0	250- 0,80 ‰
Galactosurie 4	800- 0	1150- 1,85 ‰
P.S.P.	63 ‰	57 ‰
Constante Ambard	0,04	0,06

2° *Analyses d'urines*

	1450	1900
Quantité d'urines		
Glucose	0 ‰	0 ‰
Chlorures	7,1	7,4
Pigments biliaires	0	0
Urobiline	0	0
Sels biliaires	0	0
Urée	7,8	6,3
Maillard	0,05	0,09
Az. résiduel	0,95	1,55
Ac. am. + Az. H ⁴	0,31	0,42
N. non protéique	4,6	4,45
Acide urique	0,10	0,11
Créatine	0,10	0,10
Créatinine	0,30	0,35
Indican	0	0
Scatol	0	0
Acétone	0	0
Albumine	0,08	0,02
Cellules	0	0
Cylindres	0	0

3° Analyses de sang

	Normal	5 jours après
Chlore total	2,79 ‰	3,03 ‰
Chlore plasmatique	3,64	3,57
Chlore globulaire	1,86	2,12
Chl. glob.-chl. plasm.	0,51	0,59
Cholestérol	1,38	1,45
Lipémie	4,6	5,8
Bilirubinémie	0	0
Urée	0,37	0,21
Protéines tot.	66,6	62,5
Sérine	36,4	31,4
Globuline	30,2	31,1
Sérine-globuline	1,20	1
Polypeptides	0,027	0,037
Ac. am. + Az. H ⁴	0,051	0,072
N. non protéique	0,29	0,37
Acide urique	0,008	0,008
Créatine	traces	traces
Créatinine	0,018	0,017
N. résiduel	0,12	0,28
Rapport azotémique	0,60	0,26
Rapport NU/NR	1,45	0,35
Fibrine	6,75	5,5
Hémoglobine		75 ‰
Hématies	4.207.000	
Glycogène hépatique		4,57 ‰

OBSERVATION VII

Hépatite toxique par le tétrachlorure de carbone.

Examens du foie cinq jours après l'intoxication. *Chien 25.*

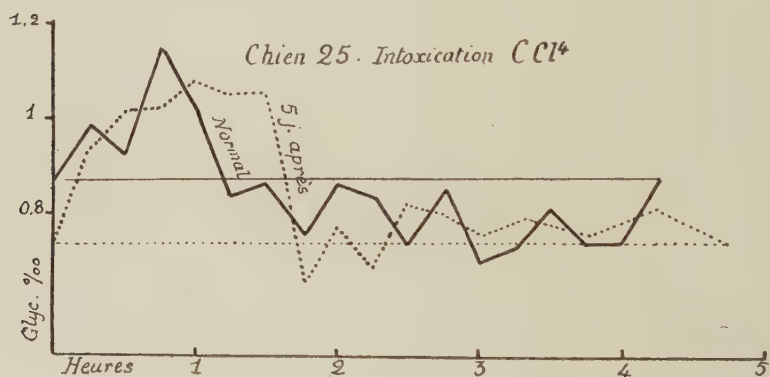
a) ETUDE EXPÉRIMENTALE.

Ce chien de 12 kg. reçut, le 12 février 1938, 49 cc. de CCl⁴ par sonde gastrique (4 cc. par kg.). L'animal vomit un peu dans la soirée, néanmoins il a mangé normalement.

Du 14 au 17 février, on refit les épreuves d'exploration fonctionnelle, et le 17 février on pratiqua une biopsie du foie.

On trouvera les résultats détaillés des examens biologiques dans le tableau VII.

Les épreuves ont donné des résultats très analogues à ceux fournis par le chien précédent. Seules, les fonctions biliaires n'ont pas été touchées. La fonction chromagogue a montré une grosse rétention du Rose bengale. En ce qui concerne la fonction sucrée, l'hypoglycémie insulinique est redevenue normale, mais l'hyperglycémie reste élevée (courbe 7). La galactosurie est à peu près normale. Le trouble de la fonction sanguine a été marqué par une légère diminution de la fibrinémie. La fonction azotée est très perturbée : augmentation de



COURBE 7

N résiduel dans les urines et dans le sang, inversion d'ailleurs modérée du rapport sérine-globuline, augmentation de la polypeptidémie qui est doublée, de N formol et de N non protéique qui sont augmentés dans de moins fortes proportions et de N résiduel qui est un peu plus que doublé. Le taux de l'urée est resté normal. Les rapports azotémique et NU/NR se sont abaissés.

En résumé, si on excepte quelques différences isolées, les résultats sont identiques à ceux observés chez le chien examiné quatre jours après l'intoxication. Ce fait concorde avec le comportement de l'état histologique du foie qui est le même chez ces deux chiens.

b) ETUDE HISTOLOGIQUE.

L'état du foie est exactement le même que celui du chien précédent.

OBSERVATION VIII

Hépatite toxique par le tétrachlorure de carbone.

Examens du foie neuf jours après l'intoxication. *Chien 27.*

(1^{re} Biopsie)

a) ETUDE EXPÉRIMENTALE.

Ce chien de 21 kg. 300 reçoit, le 10 mai 1938, 85 cc. de tétrachlorure de carbone (4 cc. par kg.) par sonde gastrique. L'animal vomit toute la journée.

Entre le 16 et le 19 mai, on refait toutes les épreuves d'exploration fonctionnelle. Le chien pèse 21 kg. le 19 mai. Le même jour, on pratique une biopsie hépatique sous chloralose. Les suites de cette opération ne présentent rien d'anormal, et le même animal a pu servir à établir le stade de 21 jours (Obs. X).

On trouvera les résultats détaillés des examens biologiques dans le tableau VIII.

La fonction glycogénique est normale. Le Rose bengale est retenu dans le sang au delà des limites physiologiques (12,4, traces). En ce qui concerne la fonction sanguine, on observe seulement une diminution, d'ailleurs modérée, de la fibrinémie.

Les fonctions biliaire, lipidique sont normales. La fonction protéique est la plus atteinte : le rapport sérine-globuline est un peu diminué (1,13) mais pas inversé, le taux de la sérine étant conservé. Dans le sang, N résiduel, N non protéique, les polypeptides sont augmentés, mais de manière très peu marquée; N formol n'est pas modifié; les rapports azotémiques et NU/NR sont un peu abaissés.

En résumé, on retrouve des signes du même ordre que chez les chiens précédents, mais moins prononcés et plus fragmentaires.

b) ETUDE HISTOLOGIQUE.

Deux ordres de faits sont à relever à ce stade :

1° L'accentuation des processus de cicatrisation réparatrice
au niveau des zones antérieurement nécrosées, phénomène

TABLEAU VIII

1° *Epreuves fonctionnelles*

	Normal	9 jours après (1 ^{re} Biopsie)	21 jours après (2 ^{me} Biopsie)	257 jours après (3 ^{me} Biopsie)
Hypoglycémie	normale	normale	normale	normale
Hyperglycémie	normale	peu modifiée	normale	normale
Rose bengale.....	6-2-0	12-4-traces	12-4-0	7-2-0
Galactosurie 1	170-17,8 ‰	310-14 ‰	200-20,5 ‰	160-12,6 ‰
Galactosurie 2	30-15 ‰	70-7,5 ‰	40-5 ‰	90-9 ‰
Galactosurie 3	1000-0	800-2,4 ‰	320-0	300-0
Galactosurie 4	950-0	1450-0	1600-0	800-0
P.S.P.	64 ‰	63 ‰	60 ‰	67 ‰
Constante Ambard..	0,05	0,06	0,06	0,04

2° *Analyses d'urines*

	2400	2600	2800	1800
Quantité d'urines...				
Glucose	0 ‰	0 ‰	0 ‰	0 ‰
Chlorures	4,3	4,7	4,9	5,7
Pigments biliaires..	0	0	0	0
Urobiline	0	0	0	0
Sels biliaires.....	0	0	0	0
Urée	5,7	7,5	5,1	8,5
Maillard	0,04	0,04	0,05	0,06
Az. résiduel.....	0,8	1,05	1,2	1,05
Ac. am. + Az. H ⁴ ...	0,17	0,25	0,2	0,4
N. non protéique...	3,45	4,6	3,6	5
Acide urique.....	0,10	0,10	0,10	0,10
Créatine	0,05	0,05	0,10	0,10
Créatinine	0,4	0,2	0,25	0,35
Indican	0	0	0	0
Scatol	0	0	0	0
Acétone	0	0	0	0
Albumine	0,07	0,06	0,16	0,07
Cylindres	0	0	rare cyl. gran.	0
Cellules	0	0	pus-colibacilles	0

3° Analyses de sang

	Normal	9 jours après (1 ^{re} Biopsie)	21 jours après (2 ^{me} Biopsie)	257 jours après (3 ^{me} Biopsie)
Chlore total	2,97 ‰	3,15 ‰	3,15 ‰	2,85 ‰
Chlore plasmatique .	3,94	3,92	3,94	3,45
Chlore globulaire ..	2,15	2,11	2,05	2,00
Chl. gl.-chl. plasm..	0,54	0,53	0,52	0,58
Cholestérol	1,28	1,65	1,70	1,80
Lipémie	4,6	6,2	6,40	7
Bilirubinémie	0	0	0	0
Urée	0,24	0,31	0,34	0,27
Protéines tot.	68,6	66,3	67,2	67,9
Sérine	35,4	35,3	33,1	37,1
Globuline	27,2	31	34,1	30,8
Sérine-globuline ..	1,30	1,13	0,97	1,2
Polypeptides	0,024	0,032	0,035	0,028
Ac. am. + Az. H ⁴ ...	0,051	0,051	0,061	0,054
N. non protéique...	0,23	0,35	0,55	0,29
Acide urique.....	0,010	0,010	0,010	0,012
Créatine	traces	traces	traces	traces
Créatinine	0,013	0,015	0,015	0,018
N. résiduel.....	0,12	0,21	0,29	0,17
Rapport azotémique	0,48	0,41	0,29	0,43
Rapport NU/NR ..	0,93	0,69	0,54	0,74
Fibrine	6	4,50	7,50	6,5
Hémoglobine	86 ‰	89 ‰	82 ‰	
Hématies	7.564.000	6.541.000	6.200.000	
Leucocytes	21.028	17.890	12.400	
Coagul. lame	3 min.	3 min.	1 m. 1/2	
Glycogène hépatique		6,85 ‰	7,99 ‰	3,87 ‰

qui se caractérise par une abondante infiltration de cellules lympho-conjonctives et par la multiplication et l'aggrégation des fibres précollagènes, ainsi que par un tassement de ces formations aboutissant à la condensation débutante et à la réduction des zones cicatricielles (fig. 10, 15, 19).

En même temps, il existe des remaniements vasculaires importants caractérisés, d'une part, par l'organisation des thrombo-
sés des veines centrolobulaires et, d'autre part, par le réta-

blissement de la circulation sous forme de gros capillaires gorgés de sang, apparaissant dans les mailles du tissu cicatriciel.

2° Dans le parenchyme hépatique avoisinant ces plages en voie de réparation cicatricielle, les phénomènes de mitose des cellules hépatiques ont complètement disparu. Mais ces régions présentent sur de vastes surfaces des phénomènes de clarification cellulaire avec ou sans altération dégénérative du chondriome (mitochondriolyses, fusion des chondriosomes encore sidérophiles, hyposidérophilie, etc...) dont l'importance varie avec les éléments considérés (fig. 24).

Dans un certain nombre de cellules, les processus de clarification ont abouti à la dégénérescence.

Au total, organisation de la cicatrice et phénomènes de réaction antitoxique avec signes d'altérations mitochondriales et quelques dégénérescences cellulaires dans les zones du foie situées au voisinage des plages cicatricielles.

OBSERVATION IX

Hépatite toxique par le tétrachlorure de carbone.

Examens du foie seize jours après l'intoxication. *Chien 26.*

(2° Biopsie)

a) ETUDE EXPÉRIMENTALE.

Ce chien de 14 kg. est intoxiqué le 16 mars 1938 par administration stomacale de CCl_4 à la dose de 56 cc., soit 4 cc. par kg. Il ne présente pas de vomissement. Deux heures après, l'animal prend un repas sans incident.

Les épreuves sont refaites les 17 et 18 mars et le sujet est soumis à cette dernière date à une biopsie hépatique dont l'examen est rapporté plus haut (Obs. V). Les suites opératoires sont favorables. Le 19, l'animal reçoit du sérum sous la peau ; on le réalimente à partir du 21 mars. Le 28 mars, il pèse 14 kg.

Du 29 au 30 mars, on refait les épreuves fonctionnelles et une deuxième biopsie le 1^{er} avril. Le glycogène hépatique est alors de 5,8 p. 1.000. Cet animal a ensuite servi à établir le stade de trente jours (Obs. XI).

On trouvera les résultats détaillés des examens biologiques dans le tableau V.

Les épreuves fonctionnelles du rein sont normales.

La courbe d'hyperglycémie (courbe 5) anormalement élevée est le seul témoin du dérèglement de la fonction sucrée. Le Rose bengale est anormalement retenu dans le sang (11, 6, 2). Les fonctions sanguine, biliaire, lipidique sont normales. Il existe encore des troubles de la fonction protéique : inversion du rapport albumineux du sang (0,62), augmentation modérée des polypeptides dans le sang, du taux de N résiduel, de N non protéique et de N formol dans le sang et dans les urines. Les rapports azotémique et NU/NR sont faiblement abaissés.

b) ETUDE HISTOLOGIQUE.

Au seizième jour, on n'observe pas, au point de vue histopathologique de différence très grande par rapport à ce qui a été décrit au neuvième jour.

Les phénomènes consistent, en somme, en une évolution du processus de cicatrisation où la condensation et la transformation collagène des fibres se poursuivent et se précisent. En même temps, la rétraction cicatricielle réduit la surface des zones en voie de réparation.

D'autre part, au niveau du parenchyme hépatique, il existe encore, au voisinage des zones en voie d'organisation cicatricielle, des plages assez étendues, caractérisées par une réaction de clarification avec altérations plus ou moins prononcées des chondriosomes, comme au stade précédent.

Cependant, les figures de dégénération cellulaire sont moins nombreuses; elles sont même assez rares. Ces zones en clarification compliquées d'altérations mitochondriales se raccordent insensiblement avec les plages de parenchyme hépatique

normalement sidérophiles et dans lesquelles le chondriome paraît qualitativement et quantitativement normal.

Au total, le processus réactionnel antitoxique des zones péri-cicatricielles est manifestement en voie de stabilisation.

OBSERVATION X

Hépatite toxique par le tétrachlorure de carbone.

Examens du foie vingt-et-un jours après l'intoxication.

Chien 27. (2° Biopsie).

a) ETUDE EXPÉRIMENTALE.

Cet animal est le même que celui qui a servi pour les examens au stade de neuf jours (Obs. VIII). L'animal ayant subi une première biopsie hépatique le 19 mai présente des suites opératoires normales, se rétablit rapidement et reprend une alimentation normale. Le 21 mai et le 2 juin, on procède à de nouvelles épreuves d'exploration fonctionnelle et le 2 juin, on fait sous chloralose, une deuxième biopsie hépatique. Le glycogène hépatique est alors de 7,99 p. 1.000.

On trouvera les résultats détaillés des examens biologiques dans le tableau VIII.

Les fonctions sucrée et biliaire sont normales. L'élimination du Rose bengale est encore perturbée (20, 7, 3). La lipémie est légèrement augmentée. Il existe des troubles persistants du métabolisme azoté : abaissement du rapport albumineux du sang (0,97), augmentation de N résiduel, de N non protéique, du taux des polypeptides et de N formol dans le sang, diminution des rapports azotémique et NU/NR.

b) ETUDE HISTOLOGIQUE.

On ne relève dans l'examen histologique de la biopsie hépatique aucune différence réellement significative par rapport à ce qui a été noté au neuvième et au seizième jour, en ce qui concerne les zones cicatricielles qui poursuivent leur évolution condensante et rétractile.

Ces plages cicatricielles occupent dans l'ensemble une étendue progressivement réduite. Ce caractère s'explique pour une partie par le tassement et la rétraction du tissu conjonctif, mais pour la plus grande partie, il relève d'un processus de résorption histolytique qui s'accompagne d'une importante vascularisation de ces territoires infiltrés de nombreuses cellules lympho-conjonctives.

Au niveau du parenchyme hépatique, persistent sans modifications notables les zones de clarification situées autour des foyers en voie de réparation cicatricielle et qui se continuent d'autre part avec le territoire où les cellules hépatiques ont conservé un aspect morphologique normal. A signaler dans les zones clarifiées l'existence de quelques figures de dégénérescence vacuolaire très typiques, mais peu nombreuses.

L'impression de stabilisation des réactions cellulaires anti-toxiques et leur persistance recueillies au stade précédent (neuvième et seizième jour) se maintiennent.

OBSERVATION XI

Hépatite toxique par le tétrachlorure de carbone.

Examens du foie trente jours après l'intoxication. *Chien 26.*

(3^e Biopsie)

a) ETUDE EXPÉRIMENTALE.

Cet animal a déjà servi à l'étude des stades de deux et de seize jours (Obs. V et IX). Guéri sans incident de la deuxième biopsie hépatique pratiquée le 1^{er} avril 1938, il subit à nouveau, entre le 7 et le 9 avril, une série d'épreuves d'exploration fonctionnelle.

La biopsie consécutive est rendue difficile du fait de l'existence d'assez nombreuses adhérences. Il existe à la surface du foie des bandes de sclérose. On réussit cependant à effectuer correctement une prise suffisante au niveau d'une zone apparemment saine. Le taux du glycogène est de 6,62 p. 1.000.

On trouvera les résultats détaillés des examens biologiques dans le tableau V.

La fonction glycogénique est peu touchée : l'hyperglycémie provoquée est encore un peu élevée (Courbe 5). L'élimination du Rose bengale n'est pas absolument normale (10, 3, 1). Il existe une légère élévation de la lipémie. La fonction biliaire est intacte. Ce sont les troubles du métabolisme azoté qui sont le plus nettement mis en évidence. Ils se traduisent par une inversion du rapport sérine-globuline (0,72), une augmentation de N résiduel, de N non protéique et de N formol dans le sang et les urines, ainsi que des polypeptides dans le sang.

b) ETUDE HISTOLOGIQUE.

Chez ce chien, trente jours après l'intoxication, on note :

1° La réduction de la surface occupée par les zones cicatricielles se maintient et même s'accroît. Si, en effet, certaines plages sont encore importantes et formées d'un tissu conjonctif condensé, d'ailleurs en voie de remaniement vasculaire et d'infiltration lympho-conjonctive, d'autres ont très largement subi les effets de la résorption histolytique et ne sont plus reconnaissables qu'à la distension des capillaires, à une très légère hypertrophie et à un léger tassement des éléments du tissu réticulo-endothélial (fig. 16).

2° Une amélioration des altérations du tissu hépatique avoisinant les zones de cicatrice. Qualitativement, ces altérations sont demeurées du même type (images de clarification, mitochondriolyses, hyposidérophilie du chondriome), mais elles occupent une étendue beaucoup moins importante, ce qui paraît indiquer que ces altérations sont curables au niveau d'un grand nombre d'éléments. De plus, les formes authentiquement dégénératives des cellules hépatiques sont devenues très rares.

Au total, non seulement stabilisation, mais amélioration histologique sont observées à ce stade.

OBSERVATION XII

Hépatite toxique par le tétrachlorure de carbone.

Examens du foie quarante jours après l'intoxication. *Chien 24.*
(2° Biopsie)

a) ETUDE EXPÉRIMENTALE.

Ce chien a déjà servi à établir le stade de quatre jours (Obs. VI). La biopsie hépatique pratiquée le 23 février 1938 a été suivie d'une reprise rapide de l'état général de l'animal qui, soumis au régime normal, a récupéré son poids initial de 19 kg.

Le 31 mars, après une série d'examens biologiques, on pratique une biopsie hépatique avec quelque difficulté. Le taux du glycogène du foie est de 4,98 p. 1.000.

On trouvera les résultats détaillés des examens biologiques dans le tableau VI.

La fonction glycogénique est alors normale ; la fonction chromagogue est encore un peu perturbée. Les fonctions biliaire et sanguine ne révèlent rien de pathologique. La lipémie est augmentée. Mais ce sont les troubles de la fonction azotée qui persistent et se traduisent par les mêmes symptômes, mais plus fragmentaires que dans le stade précédent : inversion du rapport sérine-globuline, augmentation importante de N résiduel, plus légère de N non protéique et de N formol. Le taux des polypeptides n'est cependant pas modifié. Les rapports azotémiques et NU/NR sont abaissés.

b) ETUDE HISTOLOGIQUE.

L'examen histologique permet de retrouver, dans l'ensemble, au quarantième jour, un aspect qui rappelle celui qui a été observé au trentième jour.

Cependant, soit du fait du comportement personnel de cet animal, soit des hasards des prélèvements, l'évolution des plages cicatricielles est moins avancée que dans les stades précédents, et ces territoires occupent une étendue encore no-

table, bien que déjà touchée par le processus de résorption (fig. 20).

En ce qui concerne les cellules hépatiques, notamment l'état du chondriome, on retrouve les mêmes modifications qualitatives que dans le stade précédent. Il apparaît, cependant, que les zones de clarification avoisinant les zones fibreuses sont moins étendues et qu'en somme, à ce point de vue tout au moins, *il existe une amélioration cytologique du parenchyme hépatique considéré dans son ensemble.*

TABLEAU IX

1° *Epreuves fonctionnelles*

	Normal	91 jours après la 1 ^{re} intoxicat. 78 jours après la 2 ^e intoxicat.
Hypoglycémie	normale	normale
Hyperglycémie	normale	prolongée
Rose bengale	9-3-0	11-4-1
Galactosurie 1	270-8,75 ‰	60-13,1 ‰
Galactosurie 2	100-7,50 ‰	65- 9,8 ‰
Galactosurie 3	670-2,2 ‰	600- 0
Galactosurie 4	750-1,1 ‰	720- 0
P.S.P.	66 ‰	76 ‰
Constante Ambard		0,07

2° *Analyses d'urines*

	2300	2750
Quantité d'urines		
Glucose	0 ‰	0 ‰
Chlorures	9,2	6,9
Pigments biliaires	0	0
Urobiline	0	0
Sels biliaires	0	0
Urée	10,4	6,4
Maillard	0,07	0,09
Az. résiduel	2,35	0,9
Ac. am. + Az. H ⁴	0,61	0,44
N. non protéique	7,2	3,9
Acide urique	0,09	0,09
Créatine	traces	traces
Créatinine	0,3	0,25
Indican	0	léger excès
Scatol	0	0
Acétone	0	0
Albumine	0,05	0,03
Cylindres	0	rare cyl. hyal.
Cellules	rare	rare

3° Analyses de sang

	Normal	91 jours après la 1 ^{re} intoxicat. 78 jours après la 2 ^e intoxicat.
Chlore total	2,78 ‰	2,82 ‰
Chlore plasmatique	3,63	3,60
Chlore globulaire	2,06	2,16
Chl. glob.-chl. plasm.	0,56	0,60
Cholestérol	1,8	1,85
Lipémie	5,4	6,8
Bilirubinémie	0	0
Urée	0,35	0,27
Protéines tot.	54,9	57,6
Sérine	33,7	21,1
Globuline	25,7	36,5
Sérine-globuline	1,31	0,57
Polypeptides	0,031	0,025
Ac. am. + Az. H ⁴	0,088	0,061
N. non protéique	0,26	0,36
Acide urique	0,008	0,008
Créatine	traces	traces
Créatinine	0,018	0,015
N. résiduel	0,11	0,24
Rapport azotémique	0,62	0,35
Rapport NU/NR	1,49	0,54
Fibrine	4,8	4,1
Glycogène hépatique		4,41 ‰

OBSERVATION XIII

Hépatite toxique par le tétrachlorure de carbone.

Examens du foie trois mois après l'intoxication. *Chien 14.*

a) ETUDE EXPÉRIMENTALE.

Ce chien, de 17 kg. 800, reçoit du CCl⁴ par voie gastrique de la manière suivante :

Le 8 avril 1937 = 37 cc., soit 2 cc. par kg.

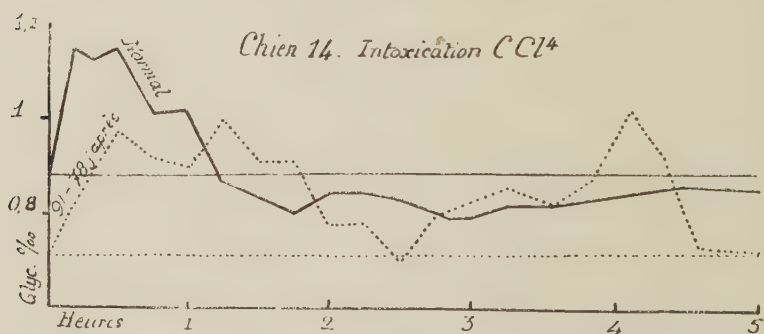
Le 22 avril 1937 = 18 cc., soit 1 cc. par kg.

Après la première inoculation faite le matin à jeun, l'animal a mangé sa soupe à midi et a un peu vomi l'après-midi. Après la deuxième inoculation, il ne s'est produit aucun inci-

dent. Les épreuves d'exploration fonctionnelle furent refaites du 20 juin au 3 juillet et une biopsie du foie fut pratiquée le 9 juillet 1937. Le taux du glycogène était alors de 4,41 p. 1.000.

On trouvera les résultats détaillés des examens biologiques pratiqués ainsi quatre-vingt-onze jours après la première et soixante-dix-huit jours après la deuxième intoxication dans le tableau IX.

Les seuls troubles dignes d'être notés sont : une légère prolongation de la courbe de tolérance au glucose (courbe 8), une



COURBE 8

augmentation légère de la lipémie, l'inversion du rapport sé-rine-globuline, une légère augmentation de N non protéique, une élévation plus importante de N résiduel et l'abaissement persistant des rapports azotémique et NU/NR. Les taux de N formol et des polypeptides ne sont plus accrus.

b) ETUDE HISTOLOGIQUE.

Les lésions observées chez ce chien étant les mêmes que chez les deux chiens suivants, nous en ferons une étude d'ensemble après les observations fonctionnelles de ceux-ci.

OBSERVATION XIV

Hépatite toxique par le tétrachlorure de carbone.

Examens du foie trois mois après l'intoxication. *Chien 13.*

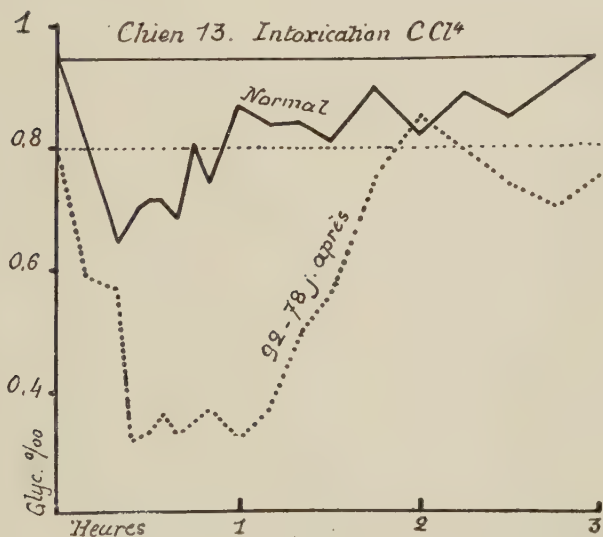
(1^{re} Biopsie)

a) ETUDE EXPÉRIMENTALE.

Cet animal reçut le CCl_4 par voie gastrique de la manière suivante :

Le 8 avril 1937 = 40 cc., soit 2 cc. par kg.

Le 22 avril 1937 = 20 cc., soit 1 cc. par kg.



COURBE 9

Après la première intoxication, pratiquée le matin à jeun, l'animal vomit un peu. Il mangea cependant normalement à midi, mais revomit l'après-midi. Après la deuxième inoculation, il n'y eut pas d'incident. Les épreuves d'exploration fonctionnelle furent refaites du 30 juin au 7 juillet 1937 et une biopsie du foie fut pratiquée le 8 juillet.

On trouvera les résultats détaillés des examens biologiques, pratiqués ainsi quatre-vingt-douze jours après la première et soixante-dix-huit jours après la deuxième intoxication dans le tableau X.

TABLEAU X
1° *Epreuves fonctionnelles*

	Normal	92 jours après la 1 ^{re} intoxication 78 jours après la 2 ^e intoxication (1 ^{re} Biopsie)	247 j. après la 1 ^{re} intox. 233 j. après la 2 ^e intox. (2 ^e Biopsie)
Hypoglycémie	normale	anormale	normale
Hyperglycémie	normale	anormale	normale
Rose bengale	10-4-0	7-4-0	8-2-0
Galactosurie 1	175-14,5 ‰	170-15,6 ‰	
Galactosurie 2	300-9,75 ‰	7-10 ‰	
Galactosurie 3	375-traces	23-0	
Galactosurie 4	350-traces	250-0	
P.S.P.	61 ‰	56 ‰	56 ‰
Constante Ambard		0,07	0,07

2° *Analyses d'urines*

	860	1780	1350
Quantité d'urines			
Glucose	0 ‰	0 ‰	0 ‰
Chlorures	9,2	1,4	7,9
Pigments biliaires	0	0	0
Urobiline	0	0	0
Sels biliaires	0	0	0
Urée	4,4	8,1	8,3
Maillard	0,12	0,07	0,08
Az. résiduel	1,4	0,8	1,03
Ac. am. + Az. H ⁴	0,53	0,50	0,53
N. non protéique	3,45	4,6	4,9
Acide urique	0,10	0,09	0,09
Créatine	0,03	traces	traces
Créatinine	0,35	0,30	0,35
Indican	0	0	0
Scatol	0	0	0
Acétone	0	0	0
Albumine	0	0,05	0,08
Cylindres	0	0	0
Cellules	rares	Polynucl.	

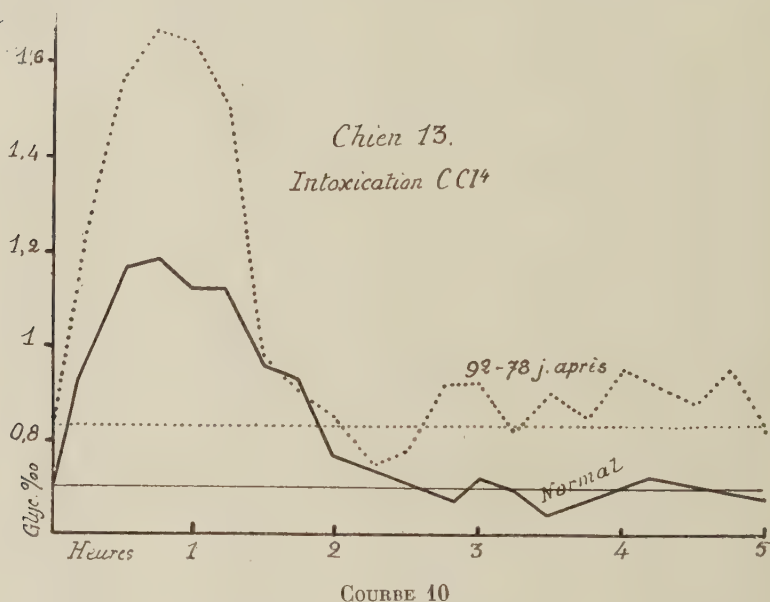
3° Analyses de sang

	Normal	92 jours après la 1 ^{re} intoxication 78 jours après la 2 ^e intoxication (1 ^{re} Biopsie)	247 j. après la 1 ^{re} intox. 233 j. après la 2 ^e intox. (2 ^e Biopsie)
Chlore total	2,96 ‰	3,33 ‰	3,03 ‰
Chlore plasmatique ...	3,71	3,76	3,82
Chlore globulaire	2,08	2,02	2,21
Chl. glob.-chl. plasm. .	0,56	0,53	0,57
Cholestérol	1,5	1,7	1,5
Lipémie	3,7	6,2	6
Bilirubinémie	0	0	0
Urée	0,24	0,22	0,22
Protéines tot.	66,8	58,5	72,2
Sérine	40,4	23,2	31,1
Globuline	26,4	35,3	41,1
Sérine-globuline	1,53	0,65	0,75
Polypeptides	0,016	0,022	0,018
Ac. am. + Az. H ⁴	0,085	0,081	0,034
N. non protéique	0,21	0,20	0,27
Acide urique	0,007	0,008	0,009
Créatine	traces	traces	traces
Créatinine	0,012	0,013	0,013
N. résiduel	0,10	0,10	0,17
Rapport azotémique ..	0,33	0,51	0,38
Rapport NU/NR	1,13	1,03	0,60
Fibrine	5,4	5	7,5
Glycogène hépatique ..		2,993 ‰	

Cet animal présente des courbes de tolérance à l'insuline (courbe 9) et au glucose (courbe 10) anormales. Le taux du glycogène hépatique n'est d'ailleurs que de 3 gr. p. 1.000. En dehors de cette anomalie, les troubles observés consistent dans une augmentation de la lipémie, une inversion du rapport sérine-globuline, une augmentation d'ailleurs légère du taux des polypeptides et une élévation de N résiduel. Les autres valeurs azotées du sérum sanguin sont normales.

b) ETUDE HISTOLOGIQUE.

Le rapport en sera fait après l'observation suivante.



OBSERVATION XV

Hépatite toxique par le tétrachlorure de carbone.

Examens du foie trois mois après l'intoxication. *Chien 15.*

(1^{re} Biopsie)

a) ETUDE EXPÉRIMENTALE.

Cet animal de 14 kg. reçut du CCl_4 par voie gastrique de la manière suivante :

Le 10 avril 1937 = 30 cc., soit 2 cc. par kg.

Le 22 avril 1937 = 15 cc., soit 1 cc. par kg.

Après la première inoculation, faite le matin à jeun, l'animal a peu mangé et vomi un peu l'après-midi. Le lendemain, il présente un peu de diarrhée. La deuxième inoculation ne provoque pas d'incident.

Les épreuves d'exploration fonctionnelle furent refaites du 30 juin au 12 juillet 1937; une biopsie du foie fut pratiquée le 12 juillet; le glycogène hépatique était alors de 4,6 p. 1.000.

Les résultats détaillés des examens biologiques, faits quatre-vingt-dix-sept jours après la première et quatre-vingt-cinq jours après la deuxième intoxication se trouvent dans le tableau XI.

Les seuls troubles observés sont une augmentation de la courbe de tolérance au glucose (courbe 11), une élévation de la lipémie, une diminution du rapport sérine-globuline, une augmentation légère des polypeptides, de N formol et de N non protéique, plus marquée de N résiduel et un abaissement des rapports azotémique et NU/NR.

b) ETUDE HISTOLOGIQUE DES FOIES DES CHIENS 14, 13, ET 15

(1^{re} Biopsie)

Ces trois animaux ont été intoxiqués et étudiés dans des conditions assez analogues. Aussi les résultats des explorations diverses, auxquelles ils donneront lieu, présentent-ils entre eux une similitude très grande et suffisante pour qu'on puisse les grouper dans une description d'ensemble.

Les chiens 13 et 14 ont été intoxiqués en deux fois. Ils ont reçu, à quatorze jours d'intervalle, deux doses de tétrachlorure de carbone, la première de 2 cc. par kg., la deuxième de 1 cc. par kg. Le chien 15 a été intoxiqué dans les mêmes conditions, mais avec un intervalle de douze jours entre les deux doses.

On pourrait objecter que ce mode d'intoxication diffère sensiblement de celui qui a été généralement employé au cours de ces expériences et qu'en ce qui concerne la légitimité de la sériation des faits dans le temps, il y a là une source d'erreur. L'inconvénient, toutefois, est moins grave qu'il ne paraît à première vue, d'abord parce que, du fait de l'ancienneté des agressions, les effets successifs des deux temps se sont cumulés et que, en second lieu, l'étude des chiens 24 (Obs. VI) et 25 (Obs. VII) a montré qu'il n'y a pas de très grandes différences, suivant que la dose optima de 4 cc. par kg.

de CCl_4 est administrée en une ou deux fois. Sous cette réserve, les résultats rapportés ici permettent d'avoir une idée assez exacte de l'état des lésions après une évolution de deux mois et demi à trois mois.

TABEAU XI

1° *Epreuves fonctionnelles*

	Normal	97 jours après la 1 ^{re} intoxication 85 jours après la 2 ^e intoxication (1 ^{re} Biopsie)	298-286 jours après intoxicat. (2 ^e Biopsie)	23 mois après la 1 ^{re} intoxication 8 mois après la 2 ^e intoxication (3 ^e Biopsie)
Hypoglycémie	normale	normale		
Hyperglycémie	normale	un peu augm.	amplifiée	
Rose bengale.....	7-3-0	10-2-0	9-2-0	9-4-0
Galactosurie 1	260-12,85 ‰	120-10,4 ‰	170-9 ‰	230-11,5 ‰
Galactosurie 2	10- 1,33 ‰	45-10,10 ‰	40-3,1 ‰	80-12,1 ‰
Galactosurie 3	500-0	510-traces	200-1,1 ‰	150-traces
Galactosurie 4	450-0	460-0	710-0	650-0
P.S.P.	70 ‰	72 ‰	67 ‰	63 ‰
Constante Ambard..		0,04	0,10	0,04

2° *Analyses d'urines*

	1750	2100	1850	1300
Quantité d'urines...				
Glucose	0 ‰	0 ‰	0 ‰	0 ‰
Chlorures	4,9	5,7	6,1	4,9
Pigments biliaires ..	0	0	0	0
Urobiline	0	0	0	0
Sels biliaires.....	0	0	0	0
Urée	6,7	6,8	7,3	13,2
Maillard	0,05	0,08	0,04	0,05
Az. résiduel.....	0,65	0,66	0,85	1
Ac. am. + Az. H ⁴ ...	0,3	0,36	0,20	0,45
N. non protéique...	3,75	3,75	4,5	7,15
Acide urique.....	0,04	0,04	0,06	0,09
Créatine	0,8	0,07	0,2	0,25
Créatinine	0,8	0,3	0,4	0,6
Indican	0	léger excès	0	0
Scatol	0	léger excès	0	0
Albumine	0,04	0,02	0,06	0,04
Cylindres	0	0	0	0
Cellules (Hématies)..	rare	0	0	0

3° Analyses de sang

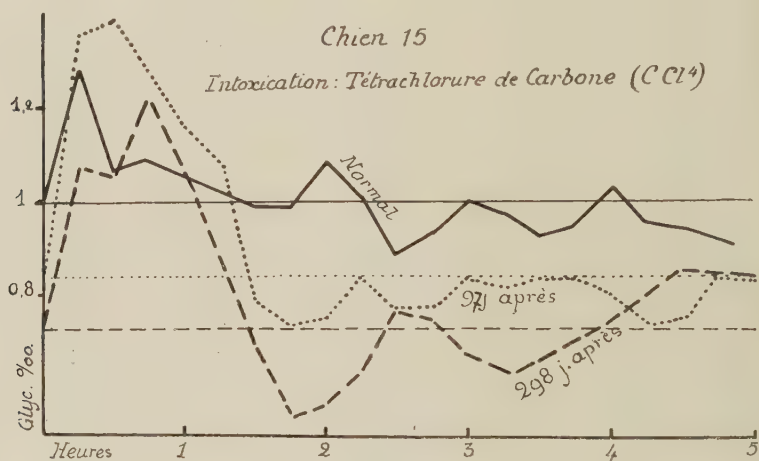
	Normal	97 jours après la 1 ^{re} intoxication 85 jours après la 2 ^e intoxication (1 ^{re} Biopsie)	298-286 jours après intoxicat. (2 ^e Biopsie)	23 mois après la 1 ^{re} intoxication 8 mois après la 2 ^e intoxication (3 ^e Biopsie)
lore total	2,48 ‰	2,85 ‰	3,33 ‰	3,15 ‰
lore plasmatique .	3,69	3,21	3,88	3,63
lore globulaire ..	1,95	2,3	2,17	2,21
l. gl.-chl. plasm..	0,52	0,71	0,56	0,60
olestérol	1,4	1,5	1,6	2,1
émie	4,4	6,3	6,6	8,5
irubinémie	0	0	0	0
é	0,26	0,24	0,25	0,22
otéines tot.....	54	61	60,5	66,7
ine	32,7	25,2	28,1	38,1
buline	21,3	35,8	32,4	28,6
ine-globuline ...	1,53	0,70	0,86	1,33
ypeptides	0,016	0,024	0,034	0,030
am. + Az. H ⁴ ...	0,047	0,054	0,057	0,048
non protéique...	0,23	0,32	0,33	0,23
de urique.....	0,008	0,008	0,009	0,010
atine	traces	traces	traces	traces
atinine	0,012	0,010	0,018	0,018
résiduel.....	0,11	0,21	0,14	0,13
pport azotémique	0,53	0,35	0,35	0,44
pport NU/NR ..	1,11	0,53	0,83	0,79
rine	5,1	5,8	8	6
ecogène hépatique		4,601 ‰	4,83 ‰	2,31 ‰

Au premier examen, on reconnaît dans ces foies des îlots et des bandes de sclérose qui parcourent un parenchyme hépatique d'apparence saine. Il est facile, par la comparaison des stades antérieurs et par la topographie même de ces formations fibreuses, de se rendre compte qu'elles sont en rapport avec les processus de réparation cicatricielle des zones de nécrose réalisées dans les premiers temps de l'intoxication (fig. 11).

D'abondance et d'importance naturellement un peu variables, suivant les animaux et le hasard des prélèvements, ces territoires présentent cependant un ensemble de caractères communs qui sont les suivants.

Par rapport aux stades du début, leur surface est en voie de réduction manifeste. Par rapport aux stades de trente et quarante jours, cette réduction est moins évidente, mais elle est, cependant, appréciable. Les bandes scléreuses, en effet, manquent souvent et on trouve surtout des blocs en étoiles modérément ou faiblement irradiés.

La trame qui constitue ces formations est formée par un mélange de fibres précollagènes et de fibres collagènes avec prédominance évidente de ces dernières.



COURBE 11

Enfin, ces plages présentent les caractères déjà signalés de remaniement et d'infiltration vasculaires et de surcharge en cellules lympho-conjonctives qui apparaissent comme les agents d'un processus de résorption déjà rencontré.

La comparaison de ces figures et de celles des stades précédents montre clairement que, d'une façon générale, la résorption marche de la périphérie des territoires scléreux vers leur centre d'irradiation.

Dans le parenchyme hépatique, on trouve deux aspects différents (fig. 26).

Dans certains cas, il s'agit de lobules normaux ou à peu près normaux, avec une zone périlobulaire ou de fonctionnement permanent caractérisé par un chondriome granuleux abondant d'apparence normale, une zone moyenne et une zone centrale à chondriome plus réduit, comprenant des chondriochontes fins et courts et quelques mitochondries. Dans d'autres cas, des zones claires, plus ou moins étendues, se situent au voisinage des centres de sclérose et relèvent principalement d'altérations du chondriome : mitochondriolyse, hyposidérophilie, images de clarification cellulaire. Cependant, en dehors de quelques cellules hépatiques demeurées enclavées dans les blocs de sclérose et en état de régression manifeste par vacuolisation ou par surcharge adipeuse, les cellules hépatiques ne présentent pas d'aspects dégénératifs confirmés évidents.

L'étude du glycogène montre que la plupart des cellules renferment une quantité notable de ce corps sous forme de grains très fins. Quelques cellules isolées ou groupées en amas, sans répartition d'ailleurs bien fixe, en sont dépourvues totalement ou partiellement.

En résumé, au point de vue histo-pathologique, il existe, au bout de deux mois et demi à trois mois après l'intoxication, des signes de nécrose parcellaire, asymétrique à point de départ péricentrolobulaire, aboutissant, dans certains cas, à la formation d'ébauche de figures de cirrhose annulaire. Cette sclérose répond à l'évolution des zones qui ont dégénéré par nécrose dans les premiers stades de l'intoxication. Cette évolution est marquée notamment par une diminution de l'étendue de ces zones, ce qui s'explique en partie par la rétractilité des tissus, par des phénomènes de résorption avec une transformation progressive de la trame précollagène en fibres collagènes. Au niveau du parenchyme hépatique lui-même, il existe des modifications des cellules qui ne se distinguent nettement que par les méthodes mitochondriales et qui consistent essentiellement dans des altérations du chondriome des cellules avoisinant les bandes de sclérose sur une étendue plus ou moins vaste et variable, suivant les lobules.

Au total, amélioration notable, mais traces de l'atteinte toxique sous forme d'un début de cirrhose, encore légère et parenchymateuse, et d'altération mitochondriales d'un certain nombre de cellules hépatiques.

TABLEAU XII

1° *Epreuves fonctionnelles*

	Normal	40 jours après le début, 12 jours après la fin de l'intoxication	180 jours après le début, 140 jours après la fin de l'intoxication (1 ^{re} Biopsie)	300 jours environ après intoxicat.	294-300 jours après l'intoxication (2 ^{me} Biopsie)
Hypoglycémie	normale	normale	normale		
Hyperglycémie	normale	normale	normale		normale
Rose bengale	8-3-0	18-12-8	11-3-0	9-1-0	8-3-0
Galactosurie 1	200-5,6 ‰	6,9 ‰	130-9,5 ‰		250-10
Galactosurie 2	110-6 ‰	6,27 ‰	140-6,5 ‰		50-10
Galactosurie 3	600-traces	traces	125-0,5 ‰		210-10
Galactosurie 4	500	0	900-0		850-10
P.S.P.	60 ‰	62 ‰	67 ‰	65 ‰	68 ‰
Constante Ambard .	0,04		0,04	0,04	0

2° *Analyses d'urines*

			1900	1450	1950
Quantité d'urines ..					
Glucose	0 ‰	0,9 ‰	0 ‰	0 ‰	0
Chlorures			17,5	6,1	4
Pigments biliaires .	0	forte présence	0	0	0
Urobiline	0	forte présence	0	0	0
Sels biliaires	0	présence	0	0	0
Urée			16,4	12,1	6
Maillard	0,07		0,05	0,07	0
Az. résiduel			1,7	1,142	0
Ac. am. + Az. H ⁴ ..			0,67	0,612	0
N. non protéique ..			9,35	6,78	
Acide urique			0,06	0,054	0
Créatine			traces		0
Créatinine			0,8	0,405	0
Indican			fort excès	0	0
Scatol			léger excès	0	0
Acétone		0	0	0	0
Albumine	0,03	0,01	0	0,05	0
Cylindres	0	0	0	0	0
Cellules	0	0	0	0	0

3° Analyses de sang

	Normal	40 jours après le début, 12 jours après la fin de l'intoxication	180 jours après le début, 140 jours après la fin de l'intoxication (1 ^{re} Biopsie)	300 jours environ après intoxicat.	294 jours après le début et 354 jours après la fin de l'intoxication (2 ^{me} Biopsie)
Chlore total	2,901 ‰	‰	3,1 ‰	2,97 ‰	3,03 ‰
Chlore plasmatique	3,548		3,57	3,73	3,82
Chlore globulaire ..	2,133		2,31	1,90	2,21
Chl. glob.-chl. plasm.	0,60		0,64	0,80	0,57
Cholestérol	1,6	1,2	1,5	1,38	1,5
Glycémie	3,6	3,7	4,8	5,2	6
Bilirubinémie	0	0	0	0	0
Uréée	0,24	0,24	0,33	0,25	0,25
Protéines tot.	44,54	63	53,6	65,7	55,7
Uréine	25,35	38	20,7	24,3	24,2
Globuline	18,19	25	32,9	41,4	31,5
Uréine-globuline ...	1,39	1,52	0,62	0,58	0,76
Polypeptides	0,021		0,034	0,012	0,021
N. am. + Az. H ⁴ ..			0,054	0,044	0,051
N. non protéique ..	0,23	0,3	0,35	0,361	0,281
Acide urique	0,011		0,011	0,011	0,010
Créatine	traces		traces	traces	0
Créatinine	0,019		0,021	0,021	0,023
N. résiduel	0,12	0,212	0,20	0,250	0,160
Rapport azotémique	0,49		0,44	0,32	0,41
Rapport NU/NR .	0,93		0,77	0,47	0,73
Ubrine	5,2		5 gr.	6,25	6,75
Glycogène hépatique			4,063 ‰		4 ‰

OBSERVATION XVI

Hépatite toxique par le tétrachlorure de carbone.

Examens du foie six mois après l'intoxication. *Chien 10.*

(1^{re} Biopsie)

a) ETUDE EXPÉRIMENTALE.

Chez cet animal, l'intoxication à l'aide du CCl₄, administré par voie gastrique, est réalisé de la façon suivante :

Le 6 janvier 1937 = 45 cc., soit 2 cc. par kg.

Le 16 janvier 1937 = 20 cc., soit 1 cc. par kg.

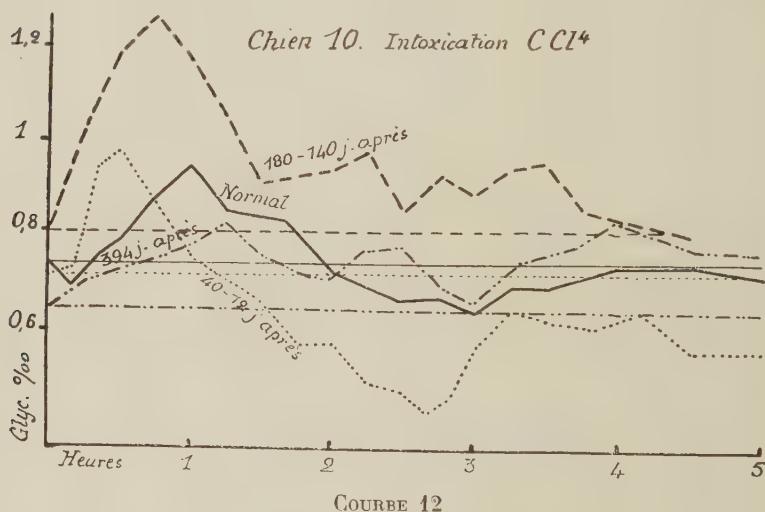
Le 1^{er} février 1937 = 20 cc., soit 1 cc. par kg.

Le 15 février 1937 = 20 cc., soit 1 cc. par kg.

L'animal vomit un peu et après la première ingestion seulement. L'exploration fonctionnelle est refaite du 26 juin au 3 juillet 1937, et une biopsie du foie est pratiquée le 6 juillet. Le taux du glycogène hépatique est de 4,06 p. 1.000.

On trouvera les résultats détaillés des examens biologiques pratiqués cent quatre-vingts jours après le début de l'intoxication et cent quarante jours après sa fin dans le tableau XII.

Les seuls symptômes anormaux observés sont ici encore, hormis une légère élévation de la courbe de tolérance au glucose (courbe 12), une légère augmentation de la lipémie,



l'abaissement persistant du rapport sérine-globuline, une augmentation d'ailleurs légère de N formol et de N non protéique, plus marquée de N résiduel.

b) ETUDE HISTOLOGIQUE.

Il existe, au niveau du foie, des lésions de sclérose et des modifications des cellules hépatiques.

Les lésions de sclérose affectent la répartition habituellement observée et correspondent à l'évolution des cicatrices édifiées au niveau des plages de nécrose réalisées dans la période initiale de l'intoxication.

Comme dans les cas précédemment décrits, on se trouve en présence d'un double processus de condensation et de résorption du tissu conjonctif. Cependant, malgré l'ancienneté de l'intoxication, ces plages sont encore très apparentes (fig. 12).

Au niveau du parenchyme hépatique, il existe, au voisinage des plages de sclérose ci-dessus décrites, des zones dont l'étendue varie suivant les lobules considérés et qui se caractérisent par l'hyposidérophilie du chondriome, des images de mitochondriolyse et quelques cellules en clarification. Ces zones, dans le cas particulier, possèdent encore une étendue notable et, de plus, fait particulier à ce chien, on trouve au voisinage immédiat des zones de sclérose de nombreuses cellules hépatiques ayant subi la dégénérescence graisseuse (fig. 27).

Au total, il existe dans le foie de ce chien des traces encore très évidentes d'une intoxication déjà ancienne.

OBSERVATION XVII

Hépatite toxique par le tétrachlorure de carbone.

Examens du foie huit mois après l'intoxication. *Chien 13.*

(2° Biopsie)

a) ETUDE EXPÉRIMENTALE.

Du 9 au 24 novembre 1937, on pratique à nouveau chez ce chien, qui a déjà subi une première biopsie le 8 juillet 1937 (Obs. XIV), les épreuves d'exploration fonctionnelle, et le 8 décembre 1937, on procède à une deuxième biopsie hépatique qui permet de constater à la surface du foie la présence de bandes blanchâtres, sans doute scléreuses. Dans les suites opératoires, on note une hémorragie au niveau de la cicatrice, mais l'animal se rétablit rapidement.

On trouvera dans le tableau X les résultats détaillés des examens biologiques. Ils montrent : une augmentation de la lipémie, une inversion du quotient albumineux du sang, une augmentation de N résiduel et un abaissement des rapports azotémique et NU/NR.

b) ETUDE HISTOLOGIQUE

Elle sera faite à la fin de l'observation suivante.

OBSERVATION XVIII

Hépatite toxique par le tétrachlorure de carbone.

Examens du foie neuf mois après l'intoxication. *Chien 15.*

(2^e Biopsie)

Cet animal a déjà subi une première biopsie le 16 juillet 1937, trois mois après son intoxication (Obs. XV). On renouvelle l'examen fonctionnel fin 1937 et on pratique une deuxième biopsie le 2 février 1938, soit neuf mois après l'intoxication.

On trouvera dans le tableau XI les résultats détaillés des examens biologiques.

La courbe de tolérance au glucose est très légèrement augmentée (courbe 11), la lipémie est accrue. Dans le sang, on note encore une inversion du rapport sérine-globuline, une augmentation modérée des polypeptides, de N formol, de N non protéique, de N résiduel et un abaissement léger des rapports azotémique et NU/NR.

b) ETUDE HISTOLOGIQUE DES FOIES DES CHIENS 13 ET 15

(2^e Biopsie)

Chez ces deux chiens, il existe encore des traces indiscutables de l'intoxication réalisée antérieurement. Ces séquelles portent particulièrement sur le tissu conjonctif du lobule et à un degré moindre sur les cellules hépatiques. Les plages conjonctives cicatricielles sont en voie de fragmentation, de réduction et de résorption. Les étoiles fibreuses ont assez souvent conservé leur forme, mais elles sont en voie de réduction notable et les fusées conjonctives qui en émanent sont étroites et fragmentées en blocs parfois très réduits (fig. 17).

Dans certains endroits, le tissu conjonctif cicatriciel a disparu presque entièrement et ne se reconnaît plus qu'à un épaissement et une densité un peu plus grande du réticulum (fig. 21).

L'étude du parenchyme hépatique montre dans les deux cas des modifications du même ordre, peut-être cependant un peu plus accentuées chez le chien 15 que chez le chien 13.

Dans un grand nombre de lobules, on trouve une zone péri-lobulaire sombre avec un chondriome granuleux abondant et une zone centrolobulaire d'étendue variable plus claire, pourvue de mitochondries moins nombreuses, mais régulières et normalement sidérophiles, mélangés à quelques chondriochontes filamenteux (fig. 28).

Au voisinage des zones de sclérose, on aperçoit encore, mais en nombre réduit, des cellules isolées ou réunies en petits groupes où l'on trouve des altérations du chondriome indiscutables : hyposidérophilie, mitochondriolyses rares. Il n'existe pas de cellule hépatique en clarification, ni de manifestations réactionnelles du système réticulo-endothélial.

En résumé, tendance progressive à la liquidation des zones de sclérose et amélioration des altérations du chondriome cellulaire que l'on n'observe plus que dans un petit nombre d'éléments et qualitativement peu accentuées.

OBSERVATION XIX

Hépatite toxique par le tétrachlorure de carbone.

Examens du foie neuf mois après l'intoxication. *Chien 27.*

(3^e Biopsie)

a) ETUDE EXPÉRIMENTALE.

Ce chien a subi une première biopsie hépatique le 19 mai 1938, soit neuf jours après l'intoxication (Obs. VIII) et une deuxième biopsie le 2 juin 1938, soit vingt-et-un jours après l'intoxication (Obs. X).

Une troisième biopsie est pratiquée le 23 janvier 1939, soit neuf mois environ après la première intoxication.

On trouvera dans le tableau VIII les résultats détaillés des examens biologiques.

Contrairement au chien de l'observation précédente, dans les mêmes délais, cet animal ne présente plus d'augmentation du

taux des polypeptides, de N formol, de N non protéique, ni d'abaissement du rapport sérine-globuline. Seul, le taux de la lipémie est peu élevé et celui de N résiduel légèrement augmenté. Les rapports azotémique et NU/NR sont redevenus à peu près normaux. Il est vrai que les modifications observées de ces diverses valeurs chez le chien ci-dessus sont peu importantes.

b) ETUDE HISTOLOGIQUE.

Les lésions sont naturellement plus ou moins accentuées, suivant les régions du foie, mais à ces différences quantitatives près, elle sont toujours du même ordre.

Dans leur ensemble, elles réalisent des traces persistantes, mais peu étendues des effets anciens de l'intoxication, traces qui se traduisent par deux sortes de modifications du parenchyme hépatique.

Les premières consistent dans des plages de sclérose en rapport avec des zones de nécrose qui se voient dans les tout premiers jours de l'intoxication et qui, par des processus déjà connus d'organisation conjonctive, aboutissent à la réparation des parties dégénérées tout en s'accompagnant de lésions cicatricielles. Celles-ci se réduisent peu à peu sans cependant disparaître entièrement au bout d'un an et plus. Ce sont ces lésions dont il s'agit présentement.

Elles consistent en des plages de sclérose, de formes variées, souvent stellaires, habituellement situées dans les régions centrolobulaires et axées par la veine centrolobulaire.

Ces plages sont formées de tissu conjonctif dense, constituées de fibres collagènes assez grosses et serrées, parsemées de cellules lympho-conjonctives réactionnelles. A leur intérieur, on trouve les dispositifs vasculaires suivants : les veines centrolobulaires, englobées par le processus, sont fortement altérées par des lésions d'endophlébite et de périphlébite ; souvent, leurs lumières sont thrombosées ; à côté d'elles, on trouve de vastes capillaires dilatés, creusés dans le tissu conjonctif qui ne s'oriente autour d'eux que d'une façon impar-

faite. Sans doute s'agit-il là d'un processus tendant au rétablissement de la circulation.

On trouve généralement dans ces foyers de sclérose des cellules hépatiques isolées dans des états de dégénérescence plus ou moins accusés.

A leur périphérie et surtout au niveau de leurs pointes, ces étoiles cicatricielles se continuent avec un réticulum hypertrophié et dont certains éléments plus volumineux donnent la réaction du collagène.

Dans le parenchyme lui-même, on ne trouve pas de réaction des cellules de Kupffer. Les cellules hépatiques étudiées par les méthodes histologiques courantes paraissent dans l'ensemble normales. Il est constant, cependant, d'observer dans ces conditions, au voisinage immédiat des îlots de sclérose péricentrolobulaire, une gaine souvent interrompue par places, formée de deux ou trois épaisseurs de cellules hépatiques claires et volumineuses. Ces éléments ne présentent pas de surcharge adipeuse décelable. Ils sont peut-être un peu moins riches en glycogène décelable après fixation au Bouin par la méthode de Best que les cellules du reste du lobule qui en sont normalement pourvues.

L'emploi des méthodes mitochondriales conduit aux constatations suivantes (fig. 29).

D'une façon un peu schématique, mais cependant exacte et vraie pour la plupart des lobules, on distingue dans ceux-ci deux zones, une zone périphérique répondant, suivant le cas, à la moitié ou au tiers externe du lobule, dans laquelle les chondriosomes franchement sidérophiles sont représentés par de nombreuses mitochondries uniformément réparties dans tout le cytoplasme, mêlées de rares chondriochontes courts.

Dans le reste du lobule, le chondriome est normalement sidérophile. Il ne présente pas d'altérations morphologiques, mais les formes filamenteuses grêles sont plus fréquentes que dans la zone précédente. En outre, dans l'ensemble, quelle que soit leur forme, les chondriosomes sont notablement moins

abondants, parfois marginés, ce qui donne à l'ensemble de cette région du lobule un aspect clair.

Ces aspects s'exagèrent au niveau des cellules précédemment rencontrées au voisinage immédiat des zones de sclérose où ils réalisent des aspects de clarification typiques, mais assez peu fréquents.

Cependant, fait négatif important, on ne rencontre que d'une façon tout à fait exceptionnelle des cellules présentant des aspects authentiquement dégénératifs.

En résumé, chez ce chien qui a subi, deux cent cinquante-sept jours auparavant, une intoxication par CCl_4 , à la dose de 4 cc. par kg., il existe des traces indiscutables des désordres hépatiques mis en évidence par les biopsies pratiquées respectivement au neuvième et au vingt-deuxième jour de l'intoxication.

Ces traces consistent en plages de sclérose cicatricielle péri-centrolobulaire, limitées mais nettes, accompagnées d'altérations appréciables des veines centrolobulaires souvent enclavées dans les restes de ces plages et, d'autre part, en modifications quantitatives du chondriome souvent accusées dans la zone centrolobulaire et tout spécialement au contact des zones de sclérose.

En tout état de cause, ces diverses altérations, quoique nettes, n'entraînent pas de déficit cytologique qualitatif ou quantitatif très notable du parenchyme hépatique.

OBSERVATION XX

Hépatite toxique par le tétrachlorure de carbone.

Examens du foie treize mois après l'intoxication. *Chien 10.*
(2° Biopsie)

a) ETUDE EXPÉRIMENTALE.

Ce chien a subi une première biopsie du foie au mois de juillet 1937, soit six mois après son intoxication (Obs. XVI).

Le 25 janvier 1938, on procède, à nouveau, à une exploration des fonctions hépato-rénales et, le 4 février 1938, soit trois cent quatre-vingt-quatorze jours après le début de l'intoxication et trois cent cinquante-trois jours après la fin de celle-ci, on pratique une deuxième biopsie hépatique, rendue d'ailleurs difficile par l'existence de nombreuses adhérences.

On trouvera dans le tableau XII les résultats détaillés des examens biologiques.

On note seulement une légère augmentation du taux de la lipémie, une diminution persistante du rapport sérine-globuline et une petite augmentation de N résiduel.

b) ETUDE HISTOLOGIQUE.

Bien que l'intoxication remonte à plus d'un an, il en reste encore des traces histologiques.

D'une part, on note l'existence de cellules hépatiques ayant subi la dégénérescence graisseuse, particulièrement nombreuses au voisinage des anciens foyers de nécrose hépatique. La comparaison des stades répondant respectivement au cent quatre-vingtième jour et au trois cent quatre-vingt-quatorzième jour de l'intoxication chez ce chien, montre cependant que ce processus dégénératif ne s'est pas aggravé avec le temps. Il est resté sensiblement stationnaire. Les foyers de sclérose sont encore visibles nettement ; toutefois, ils ont peut-être un peu diminué d'étendue et le tissu conjonctif qui les forme a augmenté de densité. Au demeurant, peu de modifications dans l'ensemble par les méthodes courantes (fig. 13).

Par contre, les techniques mitochondriales révèlent une amélioration sensible dans l'aspect morphologique de ces constituants cellulaires. Les cellules sont richement pourvues de mitochondries granuleuses, régulières et nettes, franchement sidérophiles. Les formes hyposidérophiles et les images de mitochondriolyse sont exceptionnelles, même au voisinage des foyers de sclérose (fig. 30).

En résumé, malgré l'ancienneté de l'intoxication, qui, d'ailleurs, paraît chez ce chien avoir été assez sévère, au moins histologiquement, les zones de cicatrisation ne sont pas entièrement liquidées et sont parfaitement reconnaissables. Par contre, on note dans les zones épargnées par le processus, une amélioration notable quantitative et qualitative des constituants mitochondriaux qui affectent une allure normale.

OBSERVATION XXI

Hépatite toxique par le tétrachlorure de carbone.

Examens du foie

vingt-trois mois après la première intoxication,
huit mois après la deuxième intoxication.

Chien 15. (3^e Biopsie)

a) ETUDE EXPÉRIMENTALE.

Ce chien a subi une première biopsie du foie le 16 juillet 1937, soit trois mois après l'intoxication (Obs. XIII), une deuxième biopsie du foie le 2 février 1938, soit neuf mois après l'intoxication (Obs. XVIII).

Des doses variables de CCl_4 lui furent administrées par la suite, à savoir :

Le 23 mars 1938, 40 cc.;

Le 30 mars 1938, 15 cc.;

Le 7 avril 1938, 15 cc.;

Le 13 avril 1938, 15 cc.;

Le 29 avril 1938, 15 cc.;

Le 3 mai 1938, 15 cc.;

Le 23 janvier 1939, on fait une *troisième biopsie* du foie, soit vingt-trois mois après la première intoxication et huit mois après la seconde. L'organe apparaît dur à la coupe.

Les résultats détaillés des examens biologiques se trouvent sur le tableau XI.

Tous les constituants du sang et des urines sont redevenus normaux, à l'exclusion d'une augmentation de la lipémie et

d'une légère augmentation du taux des polypeptides et de celui de N résiduel.

b) ETUDE HISTOLOGIQUE.

Le type d'intoxication réalisé chez ce chien est assez spécial. En effet, cet animal, après avoir subi, comme il a été dit antérieurement, deux biopsies hépatiques, l'une quatre-vingt-dix-sept jours après une première intoxication, à 2,5 de CCl_4 par kg. et quatre-vingt-cinq jours après une deuxième intoxication distante de douze jours de la première à 1 cc. de CCl_4 par kg., l'autre deux cent quarante-sept jours après la première intoxication et deux cent trente-trois jours après la deuxième fut laissé au repos pendant un mois et demi environ et, à partir de ce moment, reçut à six reprises des doses diverses de CCl_4 . Après quoi, on le laissa au repos pendant huit mois.

C'est, en somme, un type d'intoxication réalisée en plusieurs temps, entrecoupée de périodes de repos importantes et s'étageant sur plus d'un an, avec deux biopsies hépatiques pratiquées comme il a été dit plus haut et suivies d'une troisième biopsie effectuée vingt-trois mois après la première intoxication et huit mois après la dernière.

Dans ce cas, on trouve, malgré les huit mois qui se sont écoulés depuis la dernière intoxication, des modifications notables du parenchyme hépatique portant surtout sur le chondriome des cellules hépatiques. D'une façon générale, ici comme dans tous les cas, les lésions sont assez irrégulièrement distribuées dans la masse générale du foie. Certaines zones sont peu touchées, d'autres le sont modérément, d'autres très notablement.

Analytiquement, on distingue des lésions de sclérose et des altérations des cellules hépatiques.

Les lésions de sclérose, dont l'importance varie suivant les territoires considérés, s'observent dans les zones péricentrolobulaires d'où elles s'irradient plus ou moins largement. Elles sont en rapport avec la cicatrisation des plages de nécrose réalisées antérieurement et présentent la structure habituelle

plusieurs fois décrite de ces blocs cicatriciels : bandes ou blocs de tissu conjonctif fourré de fibres collagènes plus ou moins denses et serrées, parsemés de cellules lympho-conjonctives, englobant des cellules hépatiques isolées à des stades divers de dégénération et déterminant des altérations graves des veines centrolobulaires englobées dans le processus. (Voir pour le détail la description du chien 27, troisième biopsie, Obs. XIX).

Les phénomènes de sclérose respectent ordinairement les espaces porto-biliaires, mais cette règle est loin d'être absolue, et dans certaines régions du foie tout au moins, on constate que le tissu conjonctif de ces espaces s'est notablement hypertrophié. Il ne faut pas oublier, en effet, que les processus nécrotiques du début, quoique péricentrolobulaires fondamentalement, s'irradient vers la périphérie du lobule et peuvent, dans certains cas, affecter les zones avoisinant les espaces portes.

Par endroits, les processus de sclérose ont abouti à une évolution fibroïde du tissu conjonctif qui est représenté par des faisceaux volumineux, arrondis ou enrubannés, finement fibrillaires, tassés les uns contre les autres et n'admettant pour ainsi dire pas entre eux de cellules conjonctives.

D'une façon générale, il semble que chez ce chien, les plages de sclérose soient notablement plus nombreuses et plus étendues que celles que l'on rencontre au bout de huit mois d'intoxication chez les sujets ayant seulement subi un seul empoisonnement à la dose habituelle de 4 cc. par kg.

Les altérations du chondriome doivent être envisagées à divers points de vue (fig. 31) :

1° Qualitativement, ces différenciations sont variées et consistent en mitochondriolyses, hyposidérophilie des chondriosomes, gonflement des mitochondries, figures de margination et raréfaction mitochondriale aboutissant à des images de clarification.

2° Ces altérations mitochondriales diverses peuvent se rencontrer côte à côte, soit au niveau des cellules isolées, soit au niveau des plages plus ou moins étendues du parenchyme hépatique.

3° Au point de vue de leur répartition, ces altérations échappent à toute systématisation nettement définie. Certaines zones du foie offrent une formule mitochondriale normale, avec zone périlobulaire granuleuse et zones médio et centrolobulaire plus claires et plus filamenteuses. D'autres, au contraire, sont modifiées du fait de l'existence de plages plus ou moins étendues offrant les lésions ci-dessus mentionnées.

4° Bien que ce ne soit pas une règle absolue, c'est au contact des zones de sclérose, qu'elles soient périportales ou péri-centrolobulaires, que siègent de préférence les plages frappées d'altérations mitochondriales.

En résumé, lésions de sclérose et altérations mitochondriales plus nombreuses, plus étendues et souvent plus graves que chez les chiens intoxiqués depuis un temps égal, mais ayant reçu une dose unique ou simplement deux ou trois doses. Cet effet aggravant des intoxications répétées se maintient après huit mois.

Malgré cette augmentation relative des lésions hépatiques, il faut remarquer qu'il persiste encore une notable partie du parenchyme hépatique, sinon absolument intact, du moins peu atteint, ce qui explique sans doute la qualité satisfaisante des épreuves fonctionnelles.

III. — CONCLUSIONS

D'une manière générale nos chiens furent intoxiqués par le tétrachlorure de carbone administré par voie gastrique à la dose de 3 à 4 cc. par kilogramme de poids du corps donné en une ou deux fois ; plus rarement en plusieurs fois, à quelques jours d'intervalle. Puis des examens fonctionnels, des biopsies furent pratiqués au bout de délais progressivement croissants et qui

furent respectivement de 2, 4, 5, 9, 16, 21, 30, 40, 90, 150, 250, 270, 400 et 700 jours environ. Nous avons ainsi procédé dans le but d'étudier l'évolution parallèle des lésions histologiques et des troubles fonctionnels.

Il est évident que nous n'avons pas réalisé les divers examens précédents chez un seul et même animal. Le chien 26, fut opéré, par exemple, au deuxième jour, au seizième jour et au trentième jour ; le chien 24 au quatrième et au quarantième ; le chien 27 au neuvième, au vingt-et-unième et au deux cent cinquante-septième jour ; le chien 15 au quatre-vingt-dixième, au deux cent soixante-dixième jour et au sept centième jour, etc... On peut objecter à cette manière de faire que les réactions des divers animaux n'étant pas forcément les mêmes vis-à-vis du même toxique, on ne peut induire des constatations effectuées chez un chien au bout d'un délai donné, à l'état anatomique et physiologique d'un autre chien traité dans les mêmes conditions au bout d'un délai semblable. Nous croyons pourtant que les conclusions que nous apportons sont parfaitement valables, car du moins pour les chiens que nous avons utilisés, les différences individuelles ne nous ont pas paru très importantes d'un animal à l'autre vis-à-vis de l'intoxication au tétrachlorure de carbone. Ainsi deux chiens examinés au bout de quatre à cinq jours présentent des altérations histologiques et des troubles fonctionnels à peu près identiques. Il en fut de même à quelques détails près, pour trois chiens explorés au bout de quatre vingt dix jours, pour trois aussi qui furent étudiés de deux cent cinquante à deux cent soixante dix jours après l'intoxication.

Certains de nos animaux reçurent la dose de toxique, en une fois, d'autres en deux ou plusieurs fois à quelques jours d'intervalle. Ceci ne paraît pas avoir eu une influence appréciable sur l'évolution, surtout à longue échéance, du processus pathologique mis en œuvre, et nous ne tiendrons pas compte de ces différences dans les conclusions qui vont suivre.

De l'ensemble des documents fort nombreux que nous avons recueillis chez les huit chiens dont nous avons relaté les observations précédentes, nous allons dégager ici plusieurs faits

ayant trait à la marche générale du processus toxique, nous réservant de revenir ultérieurement sur les détails anatomiques et fonctionnels observés.

1° Il est très remarquable que chez aucun de nos animaux, nous n'ayons constaté, même aussitôt après l'intoxication, le moindre signe d'insuffisance rénale. Dès le lendemain de l'intoxication, l'élimination de la P. S. P. se révéla normale ; la constante d'Ambard et le taux de l'urée sanguine se montrèrent inchangées et dans les urines on n'observa ni cylindre, ni albumine, ou du moins ni augmentation de la légère albuminurie que les chiens présentent pour ainsi dire habituellement. Enfin les taux des chlores globulaire et plasmatique restèrent à peu près au même niveau qu'avant l'expérience. De toute évidence, le tétrachlorure de carbone, administré par sonde stomacale ne lèse pas le rein ; et d'ailleurs nous avons pu maintes fois vérifier le fait histologiquement ;

2° Le tétrachlorure de carbone, absorbé par voie gastrique atteint par contre avec violence le foie. Mais ses effets sont surprenants à plusieurs points de vue.

A voir tout d'abord l'étendue et la gravité des lésions hépatiques observées deux à trois jours après l'administration du toxique, on reste stupéfait que des animaux aient pu présenter de telles altérations anatomiques sans en paraître cliniquement autrement incommodés. Sans doute, plusieurs d'entre eux ont-ils vomi le jour même où le tétrachlorure leur fut administré ; quelques-uns ont même continué à présenter une intolérance gastrique le lendemain et plus rarement les jours suivants. Certains ont absorbé leur soupe sans encombre quelques heures après l'injection intrastomacale du toxique et la plupart se sont alimentés dès le lendemain d'une façon normale. Par ailleurs, tous ces chiens n'ont cessé de se montrer alertes et vigoureux.

Or un simple coup d'œil sur les microphotographies (fig. 8, 14, 18, 22) suffit pourtant à mesurer l'importance des dégâts commis au niveau du foie. Les zones de nécrose péricentrolobu-

laire atteignent la moitié et même parfois les deux-tiers de la surface des lobules ; et les zones périlobulaires apparemment indemnes, sont loin cependant d'être normales à un examen plus minutieux qui permet de relever une surcharge adipeuse, des altérations du chondriome, une diminution du glycogène, des mitoses nombreuses, anormales ou agoniques.

Certes les tests d'exploration du foie montrent que toutes les fonctions étaient altérées : courbe de tolérance au glucose anormalement amplifiée, rétention pathologique du Rose bengale dans la circulation ; présence d'urobiline et de sels biliaires dans les urines ; diminution de la fibrinémie et troubles de la coagulation sanguine ; augmentation de la lipémie, diminution du rapport sérine-globuline ; augmentation dans les urines et le sang de N résiduel, de N formol, de N non protéique, et dans le sang élévation des polypeptides, abaissement des rapports azotémique et NU/NR.

Mais il n'en reste pas moins qu'en dépit des lésions considérables et des troubles fonctionnels réalisés, les animaux ne parurent pas très malades ; et nous allons voir qu'ils purent faire tous les frais d'une récupération anatomique et physiologique étonnante.

Tout compte fait, dans les jours suivant l'intoxication, alors qu'une formidable agression toxique a été portée au niveau du foie, dont plus de la moitié des cellules était détruite, l'autre moitié, malgré les altérations encore appréciables qu'elle présentait, a suffi pourtant à assurer la nutrition de l'animal et le maintien de son état général.

Nous ne croyons pas qu'il soit possible d'illustrer de manière plus saisissante l'importance du parenchyme de luxe dont disposent les chiens en tissu hépatique. Il est vraisemblable d'ailleurs qu'il ne s'agit pas là d'un phénomène particulier au Chien et il est probable que l'Homme n'est pas moins bien partagé à cet égard.

3° Plus stupéfiante encore est peut-être l'incroyable capacité de réparation anatomique et fonctionnelle du parenchyme hépatique. Nous reviendrons ultérieurement sur la marche et les

modalités des phénomènes histologiques qui aboutissent à la restitution presque *ad integrum*, si aucune intoxication nouvelle ne survient. Disons seulement ici que dès le quatrième ou cinquième jour, on observe déjà au niveau des zones nécrosées d'une part un processus de liquidation des cellules hépatiques détruites par histolyse, dégénérescence graisseuse et phagocytose, et un début de cicatrisation par la constitution d'un réseau de fibres précollagènes et de cellules conjonctives anastomosées par leurs prolongements ; et au niveau des zones lobulaires périphériques, d'autre part, une diminution des altérations cellulaires, avec réapparition du glycogène, atténuation de la surcharge graisseuse et réaction de clarification du chondriome.

Le nettoyage des zones nécrosées se poursuit activement pendant dix à douze jours, puis la cicatrisation se fait avec beaucoup plus de lenteur, de même que les processus réactionnels antitoxiques des zones péricicatricielles ne s'estompent que peu à peu. Ces deux phénomènes marchent d'ailleurs de pair.

De mois en mois, les cicatrices scléreuses se rétractent progressivement, puis se fragmentent et se résorbent plus ou moins, cependant que les lésions mitochondriales diminuent d'intensité et d'importance.

Finalement, un an après l'intoxication, on n'observe plus que quelques foyers de sclérose cicatricielle en voie de résorption ; le chondriome a récupéré ses caractères habituels. Le foie a repris sensiblement l'aspect normal.

L'amélioration fonctionnelle se fait parallèlement à l'amélioration anatomique. Mais elle affecte une marche dissociée, fort curieuse, sur laquelle nous allons revenir.

Au total, il résulte de ces données que le foie possède non seulement un parenchyme de luxe considérable mais aussi un pouvoir de réparation et de régénération qui lui permet avec le temps de résorber et de récupérer tout à la fois plus de la moitié de ses cellules parenchymateuses détruites.

Bien qu'il faille toujours se garder de conclure de l'animal à l'homme, on ne peut cependant s'empêcher, devant de telles constatations, qui nous paraissent bien illustrées par les micro-

photographies (fig. 8 à 30) de songer à ces hépatites aiguës observées parfois en clinique humaine à la suite d'un processus infectieux ou toxique intense, et qui, l'orage passé, s'améliorent plus ou moins rapidement, les malades ne paraissant plus à la longue se ressentir des graves altérations alors subies par leur foie.

4° Mais un tel potentiel de guérison ne peut produire ses pleins effets que s'il ne survient pas par la suite de réintoxication.

L'histoire de notre chien 13 est particulièrement instructive à cet égard. Cet animal subit deux intoxications à un an d'intervalle. Or, dix mois après la deuxième intoxication, son foie présentait des lésions de sclérose et des altérations du chondriome notablement plus nombreuses, plus étendues et plus graves que celui des chiens n'ayant subi qu'une seule intoxication et observés également dix mois après elle (fig. 31). Pourtant lors de la deuxième intoxication, le chien 13 avait récupéré comme les autres chiens un parenchyme hépatique fonctionnellement et anatomiquement voisin de la normale. Mais l'expérience nous a montré qu'il n'avait plus le même potentiel de réparation et de régénération cellulaire.

Il est probable que les choses se passent ainsi souvent en clinique humaine. Les hépatites toxiques chroniques, dites évolutives, dont nous ne voyons le plus souvent que les phases terminales à l'hôpital, ont été souvent des hépatites entretenues. Si le gros mangeur, dont le foie commence à s'hypertrophier; si le gros buveur, dont les premiers troubles digestifs manifestent l'atteinte de cet organe, savaient réfréner à temps leurs habitudes d'intempérance, ils auraient encore de larges possibilités de réparer les dégâts occasionnés par leurs vices. La nature leur a donné un tel luxe de parenchyme hépatique et un tel potentiel de cicatrisation et de régénération cellulaire ! Mais elle ne les a pas toujours dotés d'une volonté de même qualité. Quel dommage que les énergies spirituelles de l'homme ne soient pas toujours à l'image de ses énergies organiques !

Pour en revenir à la médecine expérimentale, il résulte des données qui précèdent qu'il ne suffit pas de réaliser une seule intoxication par le tétrachlorure de carbone, si l'on veut aboutir à la production d'une cirrhose. Les hépatites produites par ce corps sont régressives et pour obtenir une dégénérescence scléreuse progressive du foie, il faut renouveler périodiquement les agressions toxiques, selon un rythme *optimum* et pendant un temps qu'il reste à déterminer, mais qui doivent être d'une fréquence et d'une longueur assez importantes.

5° Dans l'ensemble, les troubles fonctionnels s'améliorent parallèlement aux lésions anatomiques après une intoxication par le tétrachlorure de carbone. Mais l'observation des faits montre à cet égard que, si au début toutes les fonctions sont plus ou moins perturbées, certaines se rétablissent beaucoup plus vite que les autres.

Dans les conditions expérimentales où nous nous sommes placés, la perturbation des fonctions biliaires s'est traduite surtout par l'apparition d'urobiline dans les urines. Dans un cas, il y eut aussi présence de sels biliaires sans pigments. Dans d'autres cas, la réaction de H. Van den Bergh permit de déceler un peu de bilirubine dans le sang. Au total, tous ces troubles furent légers et disparurent dès les premiers jours.

La fonction sanguine se montra altérée dans les deux ou trois jours suivant l'intoxication, ce qui se traduit par une diminution importante de la fibrinémie et diverses anomalies de la coagulation. Mais si chez le chien observé au bout de neuf jours, le taux de la fibrinémie était encore un peu bas, chez le chien examiné au seizième jour, ainsi que chez les suivants, il était tout à fait normal.

En ce qui concerne le métabolisme des glucides, il y a lieu de remarquer que l'élimination du galactose se fit toujours de façon normale. Au quatrième jour, l'épreuve de l'hypoglycémie insulinique montra une certaine lenteur dans le processus de restauration de la glycémie, mais cette anomalie ne se retrouva plus par la suite. Par contre, la courbe de tolérance au glucose fortement accrue dans les jours suivant l'intoxica-

tion, se révéla encore un peu pathologique par la suite, mais d'une manière irrégulière, d'un animal à l'autre. Ainsi, elle était augmentée chez les chiens observés de 3, 16, 30, 90 jours, mais tout à fait normale chez ceux qui furent examinés au bout de 9, 20, 40 jours. Au delà de 90 jours, elle se révéla constamment normale. De toutes les épreuves mises en œuvre pour explorer la fonction glucidique du foie, celle de l'hyperglycémie provoquée paraît la plus sensible. Mais, dans l'ensemble, on peut dire que cette fonction n'apparut constamment troublée et d'une manière notable que dans les premiers jours suivant l'administration du toxique. Ce résultat concorde avec les examens histologiques qui ont montré que les cellules des zones non nécrosées récupéraient assez vite leur glycogène et le dosage chimique de ce corps dans les fragments de foie biopsiés prouvent d'ailleurs que la diminution de la teneur du foie en cette substance ne fut guère sensible que pendant les tout premiers jours.

Appréciée par l'épreuve du galactose, la diurèse ne se montra jamais réellement perturbée, mais le lendemain de l'intoxication, la fonction chromagogue, fortement altérée le deuxième jour, au moment de la dislocation de zones étendues du lobule, resta plus longtemps perturbée que les fonctions précédentes et quarante jours après l'intoxication, on observa encore une rétention légèrement anormale du Rose bengale dans les humeurs. Par la suite, et notamment au troisième mois, l'élimination du colorant était redevenue tout à fait normale.

En ce qui concerne la fonction lipidique, nous avons constaté une augmentation de la lipémie, mais chose curieuse, ce symptôme fut d'une apparition tardive et ne se manifesta guère pour la première fois que chez le chien observé au bout de 21 jours. Par la suite, il fut constamment retrouvé. Cette anomalie nous incite à émettre des doutes sur la signification de ce symptôme. Les animaux étant, en réalité, maintenus au repos absolu et à un régime substantiel, on peut se demander si, à la longue, ces conditions n'ont pas été les causes réelles de cet accroissement de la teneur de leur sang en lipides.

Les troubles les plus durables qui ont été observés après l'intoxication par le tétrachlorure de carbone, et qui se sont d'ailleurs produits aussitôt après celle-ci, concernent le métabolisme azoté.

Au deuxième jour, nous avons constaté une augmentation très appréciable de N résiduel, de N formol, de N non protéique dans les urines, mais le phénomène disparut vers le quatrième jour.

Dès le deuxième jour, également, nous avons trouvé une élévation dans le sang des polypeptides, de N formol, de N non protéique et de N résiduel ; et le taux de l'urée n'ayant pas changé, les rapports azotémique et NU/NR se sont abaissés, mais, contrairement à ce qui s'est passé pour les urines, ces modifications ont persisté, d'une manière assez intense, pendant une semaine, puis plus modérée par la suite.

La phase aiguë étant passée, il semble que les troubles se soient à cet égard stabilisés pendant plusieurs semaines, l'élévation des corps azotés non protéiques étant plus ou moins importante, selon les animaux, mais dans l'ensemble du même ordre de grandeur, d'ailleurs modérée.

Pendant le premier mois, nous avons constaté régulièrement de l'augmentation des polypeptides, de N formol, de N non protéique, de N résiduel. Puis, à partir du deuxième mois, le syndrome s'est dissocié. Ainsi, chez le chien observé au quarantième jour, la polypeptidémie était redevenue normale ; chez les chiens examinés au quatre-vingt-dixième jour, les quatre valeurs étaient encore accrues chez un chien, tandis que chez un autre, seul le taux des polypeptides était encore élevé ; chez le troisième, il n'y avait plus que N non protéique et N résiduel qui étaient augmentés. Chez le chien observé cent-quatre-vingts jours après l'intoxication, on nota une légère augmentation de la polypeptidémie, de N non protéique et de N résiduel ; chez trois animaux qui furent étudiés au bout de deux cent quarante à deux cent soixante-dix jours, seul N résiduel était anormal (0,67 au lieu de 0,40) pour deux d'entre eux, tandis que pour le troisième, les quatre valeurs étaient encore

un peu anormales. Enfin, au bout d'un an, on ne constata plus rien de pathologique.

Si l'on fait abstraction des différences individuelles, on peut dire que, dans l'ensemble, les troubles du métabolisme azoté, très marqués pendant la première semaine après l'administration du toxique, ont persisté d'une façon plus modérée, mais sans grand changement pendant un mois, puis se sont dissociés, mais non sans manifester toujours leur existence de manière fragmentaire, parcellaire pendant des mois, le signe le plus durable paraissant être l'élévation de N résiduel. Au neuvième mois, cette valeur était encore un peu accrue. Au douzième mois, elle était redevenue normale.

Il reste enfin un dernier signe qui apparut dès le début et persista sans grande modification pendant des mois, c'est la diminution souvent considérable du rapport sérine-globuline, par abaissement du taux de la sérine et augmentation du taux de la globuline. Cette diminution fut plus ou moins importante, selon les chiens, mais se produisit dans tous les cas. Elle était très marquée déjà au bout de deux jours chez le chien 26 et resta sans changement chez le même animal au bout de seize et trente jours. Chez le chien 27, par contre, la diminution qui était faible au bout de neuf jours, était plus marquée au bout de vingt-et-un jours, mais le rapport était redevenu normal au bout de neuf mois. Chez les trois chiens observés au bout de trois mois, le rapport était nettement abaissé ; chez les trois qui furent examinés au bout de deux cent quarante à deux cent soixante-dix jours, il était normal pour l'un d'entre eux, fortement diminué encore pour les deux autres. Chez le chien étudié au bout d'un an, il était encore un peu abaissé.

Il s'agit donc là d'un trouble extrêmement persistant, le plus durable de tous ceux que nous avons pu déceler après l'intoxication par le tétrachlorure de carbone. Chose curieuse d'ailleurs si l'on apprécie l'importance de ce trouble par le degré d'abaissement de ce coefficient, on est obligé de convenir qu'il n'y a aucun rapport entre cette importance et celle des lésions hépatiques correspondantes considérées au même stade. Nous avons

déjà observé un phénomène du même ordre à propos des hépatites produites par le phosphore et remarqué cette discordance sur laquelle nous reviendrons.

6° La confrontation des troubles fonctionnels et des lésions anatomiques aux divers stades de l'évolution du processus permet les remarques suivantes :

Dans les tout premiers jours suivant l'intoxication, alors que plus de la moitié des travées de Remak, celles qui occupent le centre des lobules, se trouvent disloquées, fragmentées, les cellules étant nécrosées, et que l'autre moitié du lobule présente des modifications importantes de surcharge adipeuse, d'altérations du chondriome, de raréfaction du glycogène, toutes les fonctions hépatiques se sont montrées plus ou moins perturbées.

Mais, dès le cinquième jour, tandis que la liquidation des zones de nécrose bat son plein, que le nettoyage des éléments morts ne se fait avec activité qu'au niveau des zones périphériques, que l'état des cellules s'améliore déjà et que le glycogène réapparaît, la fonction biliaire est rétablie, les fonctions sanguine et glycogénique sont redevenues presque normales. A partir du seizième jour, le taux de la fibrinémie n'a plus jamais été trouvé abaissé ; et si la courbe de tolérance au glucose s'est montrée encore parfois augmentée, ce ne fut plus que de façon irrégulière et toujours peu prononcée.

De même la rétention du Rose bengale dans le sang a été nettement pathologique, surtout pendant les dix à quinze premiers jours. Ultérieurement, l'élimination de ce colorant se montra encore un peu anormale pendant un mois environ, mais d'une manière à peine sensible.

Les troubles du métabolisme azoté, par contre, se sont montrés beaucoup plus persistants. Sans doute leur intensité diminua-t-elle au bout de quelques jours. Au neuvième jour, ils étaient moins prononcés qu'au cinquième. Mais à partir de ce stade, ils restèrent sensiblement du même ordre pendant près d'un mois. Or, pendant cet intervalle de temps, si les plages cicatricielles rétractiles ont diminué progressivement d'étendue,

les images de clarification cellulaire et les lésions du chondriome se sont peu modifiées, tant en étendue qu'en intensité. Par la suite, les altérations du chondriome se sont atténuées, mais lentement, se cantonnant peu à peu autour des zones de sclérose et ne disparaissant réellement qu'entre les neuvième et douzième mois. C'est précisément le temps qu'il fallut pour amenuiser, dissocier et, finalement, faire disparaître progressivement les troubles du métabolisme azoté. Une telle concordance dans l'évolution régressive des lésions et des perturbations fonctionnelles semble impliquer un rapport de cause à effet ; et il semble que l'on puisse en induire que le chondriome joue un rôle de premier ordre dans la fonction protidique du foie.

CHAPITRE III

HEPATITES CONSECUTIVES A LA LIGATURE DU CANAL CHOLEDOQUE

I. — TRAVAUX ANTERIEURS

A) ALTERATIONS ANATOMIQUES DES ORGANES DANS LA LIGATURE EXPERIMENTALE DU CHOLEDOQUE

Les lésions de la cholostase expérimentale, déjà étudiées par Malpighi (1687), Pechlin (1703), Leyden (1866) ont fait l'objet de très nombreux travaux dont les résultats présentent de prime abord une certaine confusion.

Les lésions suppuratives du foie, notées par les premiers expérimentateurs (Leyden ; Foa et Salvioli, 1878 ; Charcot et Gombault, 1876) sont actuellement rarement observées. Les modalités de la sécrétion biliaire suivant les espèces, le choix des techniques opératoires ne paraissent pas avoir sur les lésions hépatiques une influence telle qu'une description d'ensemble de ces dernières ne puisse être tentée.

1° LÉSIONS HÉPATIQUES DE LA CHOLESTASE EXPÉRIMENTALE.

Des observations faites par Tsunoda (1908), Stewart et Lieber (1935), Fiessinger et Roudowska (1944) chez divers animaux, il résulte que, dans les premiers stades de la cholostase, le foie est gros, lisse, de consistance molle ; à des stades plus avancés, l'organe devient ferme et dur, sa surface granuleuse.

a) *Lésions des voies biliaires.* — La vésicule biliaire ou le canal cholédoque quand celle-ci a été réséquée, subissent après l'opération une dilatation aiguë qui a été notée par tous les

auteurs (Stewart et Lieber, 1933 ; Mac Mahon, Lawrence et Maddock, 1929 ; Romeo, 1930 ; Paterni, 1929). Cette dilatation aiguë s'accompagne de lésions des parois de la vésicule et des gros canaux biliaires.

Les canaux biliaires intra-hépatiques sont le siège de lésions dégénératives et de phénomènes prolifératifs.

La prolifération des voies biliaires est le fait le plus important. Elle est d'apparition précoce dans les différentes espèces, comme l'avait vu Ogata (1914) et comme l'ont confirmé tous les auteurs : dès quarante-huit heures, les conduits biliaires sont anormalement proéminents et les mitoses sont nombreuses. Le nombre de ces dernières s'accroît encore du troisième au dixième jour : les canaux biliaires s'allongent, se replient et finissent en envahissant les espaces interlobulaires par diviser le parenchyme en lobules isolés.

L'origine de ces néo-canaux biliaires a été fortement controversée. Gerhardt, Herxheimer, puis Charcot et Gombaut, Kelsch et Kiener, Ribadeau-Dumas et Lecene, Géraudel ont interprété les aspects observés comme une transformation des cellules hépatiques. Ogata (1914), Fiessinger et Roudowska (1914), Mac Mahon, Lawrence et Maddock (1929), Cameron et Oakley (1932), Stewart et Lieber (1933), Kimball (1939) ont admis l'origine biliaire de ces néo-canaux. D'autres auteurs enfin (Peck) pensent à une origine mixte.

Les canalicules biliaires sont dilatés (Tsunoda, 1908 ; Oka, 1936) et contiennent de petites masses brun-jaune de pigments biliaires.

b) Lésions des cellules hépatiques. — Les altérations régressives des cellules hépatiques sont précoces, en rapport avec la rupture des canalicules biliaires, ou tardives.

Les lésions précoces ont été bien étudiées par Fiessinger et Roudowska (1914), Rous et Larimore (1920), Mac Mahon, Lawrence et Maddock (1929), Kikuchi (1934), Stewart et Lieber (1933), Hieyda (1935), sous le nom d'infarctus biliaires, d'aires de nécrose, de nécroses focales, de nécroses en réseau. Ce sont des lésions nécrotiques insulaires nettement délimitées à leur

périphérie par le parenchyme sain. Leur pathogénie est complexe : infarctus par déficit circulatoire, action toxique de la bile, participent sans doute à leur production.

Parmi les lésions tardives, les auteurs ont décrit sous le nom de nécrose hyaline (Stewart et Lieber) et de clarification (Hiyeda) un état spécial du parenchyme hépatique vraisemblablement identique, probablement dû à une action chimique modérée de la bile.

Des figures de régénération hépatique — mitoses et amitoses, état binucléé des noyaux — ont été observés chez divers animaux par Kimball (1934), Cameron et Oakley (1932), Stewart et Lieber (1933), Oka (1936).

c) *Lésions du tissu conjonctif et des vaisseaux.* — La prolifération conjonctive suit chronologiquement la prolifération biliaire (Nagaoka, 1935), qu'elle dépasse bientôt en intensité. Elle s'accompagne d'une réaction des cellules de Kupffer (Paterni, Grasselino) et du réticulum. Les vaisseaux de divers lobules sont précocement altérés.

2° LÉSIONS DES ORGANES AUTRES QUE LE FOIE, DANS LA CHOLOSTASE EXPÉRIMENTALE.

La rate (Paterni), les surrénales (Del Genio) montrent des lésions minimales. Les lésions rénales, par contre, étudiées par Salvioli (1879), Alonzo (1893), Romeo (1929), Del Genio (1937) sont assez spéciales. Elles sont en partie en rapport, comme nous l'avons montré (Lacoste, Aubertin et de Lachaud, 1939), avec des phénomènes d'athrocytose du pigment biliaire au niveau des tubes contournés.

VUE D'ENSEMBLE DE L'ÉVOLUTION ANATOMIQUE DE L'HEPATITE DE LA CHOLOSTASE EXPERIMENTALE

Si l'on veut résumer dans une vue synthétique simple l'aspect et l'évolution des lésions hépatiques de la stase biliaire expérimentale, il faut distinguer un stade initial, un stade secondaire et un stade terminal.

a) *Le stade initial* est caractérisé par des modifications mécaniques des voies biliaires, conséquence de l'augmentation brutale de la pression de la bile dans l'arbre biliaire. A cette stase biliaire s'ajoutent des lésions focales des cellules hépatiques (infarctus biliaires, aires de nécrose) qui sont dues à l'action toxique de la bile retenue. En outre, existe une infiltration cellulaire des espaces portes.

b) *Le stade secondaire* est caractérisé par l'apparition d'une intense prolifération biliaire périlobulaire : allongement et accroissement apparent du nombre des conduits biliaires. En outre, apparaissent des lésions des cellules hépatiques, focales (nécroses hyalines, clarification) ou sporadiques, sous la dépendance de l'action toxique de la bile, d'un facteur circulatoire ou d'actions toxiques ou infectieuses. En outre, le conjonctif des espaces portes augmente notablement.

Dans *le stade terminal*, les lésions parenchymateuses sont stabilisées (régénérées ou définitives ou envahies par le tissu conjonctif). La prolifération biliaire s'atténue tandis que la prolifération conjonctive périlobulaire, puis intralobulaire, continue son accroissement.

Le tableau définitif est celui d'une cirrhose périlobulaire, annulaire, avec très forte prolifération des voies biliaires dans les bandes de sclérose. Les lésions cellulaires qui persistent, sont d'ordre dégénératif (nécrose, dégénérescence hyaline, dégénérescence graisseuse) ou pigmentaire.

Le tableau de cette cirrhose a été bien schématisé sur le foie humain par Géraudel (1906) qui distingue dans le lobule transformé trois zones :

une zone sus-hépatique avec dislocation des travées de Remak, atrophie et surcharge biliaire des cellules ;

une zone moyenne où l'architecture générale des travées est conservée ;

une zone périlobulaire où l'envahissement des travées hépatiques par la sclérose morcelle celles-ci, donnant lieu à des images de « *métamorphoses biliaires des tissus hépatiques*. »

B) TROUBLES FONCTIONNELS HEPATIQUES ET RENAUX DANS LA LIGATURE EXPERIMENTALE DU CHOLEDOQUE

Un certain nombre de travaux ont envisagé les troubles des fonctions hépatiques et rénales dans la cholostase expérimentale. Nous étudierons tout d'abord les troubles des diverses fonctions du foie et des reins dont nous ferons ensuite la synthèse en tenant compte de l'évolution de l'hépatite qui les a provoquées.

1° TROUBLES FONCTIONNELS HÉPATIQUES.

a) *Fonction glycogénique.* — Cette fonction étudiée par la recherche de la glycémie à jeun (Panella, 1921 ; Snell, Greene et Rowntree, 1925 ; Fergusson, 1928 ; Nishigaki, 1933), l'épreuve d'hyperglycémie alimentaire (Snell, Greene et Rowntree), l'hyperglycémie adrénalinique (Varela Fuentes, Duomarco et Munilla, 1929), la glycosurie alimentaire (Külz et Frericks, 1876 ; Fergusson ; Nishigaki) est dans l'ensemble peu perturbée. Par contre, le glycogène hépatique est toujours très diminué, comme l'ont constaté tous les auteurs après Von Wittich (1875) et n'est pas relevé par les ingestions de glucose associées à des injections d'insuline (Rubino, Varela Fuentes et Collazo, 1928).

b) *Fonction biliaire.* — La bile de la cholostase expérimentale a été étudiée par Rous et Mc Master (1923) par fistule biliaire.

La rétention de la bilirubine dans le sang est influencée au cours des stades initiaux de l'obstruction biliaire par l'intégrité de la fonction de la vésicule, l'élévation du taux de ce corps étant plus rapide chez les animaux cholécystectomisés.

Cette élévation précoce atteint progressivement un taux élevé (5 à 10 mgr. p. 100, Snell, Greene et Rowntree, 1925 ; 13 mgr. p. 100, Jordan et Greene, 1930). Quand la survie des animaux est prolongée, on assiste à une réduction progressive de la bilirubinémie qui peut tomber à 1 ou 3 mgr. p. 100 (Snell, Greene et Rowntree, 1927 ; Cantarow et Stewart, 1935).

L'excrétion du pigment biliaire se fait pour une très faible part par l'intestin (Wilbur et Addis, 1914 ; Wallace et Diamond, 1925 ; Salmon, 1933). L'excrétion urinaire suit une marche parallèle à celle de la bilirubinémie (Snell, Greene et Rowntree; Brakefield et Schmidt, 1927).

Les acides biliaires sont retenus dans le sang, fait qui avait été depuis très longtemps signalé (Kühne, 1858 ; Huppert, 1864). La cholalémie (Snell, Greene et Rowntree, 1927 ; Rowntree, Greene et Aldrich, 1927 ; Varela Fuentes, Apolo et Esculies, 1930 ; Chabrol, Maximin et Busson, 1931), la cholalurie (Malakoff, 1897 ; Brakefield et Schmidt, 1926) ont une évolution parallèle à celle de la cholémie et de la cholurie.

c) *Fonction chromagogue.* — Rosenthal (1922), Snell, Greene et Rowntree (1925), Cantarow et Stewart (1935) ont observé chez le Chien et chez le Chat un parallélisme assez étroit entre la rétention biliaire et la rétention du Rose bengale. L'élévation initiale de la rétention de ce dernier corps est influencée par la cholécystectomie (Stewart, Cantarow et Morgan, 1937).

d) *Fonction aqueuse.* — Des troubles du métabolisme de l'eau ont été mis en évidence dans la cholostase expérimentale, à l'aide de divers artifices par Clairmont et Haberer (1911), Politzer et Stolz (1924), Glaubach et Molitor (1929), Madelener et Reinhardt (1935). Ils consistent surtout en opsiurie.

e) *Fonction sanguine.* — Le temps de coagulation est allongé dans la ligature du cholédoque (Snell, Greene et Rowntree, 1925 ; Romeo, 1927) alors que, paradoxe apparent, le taux du fibrinogène est augmenté. Cette augmentation de la fibrinémie est sans doute sous la dépendance de l'opération au début (Huech, 1925) puis déclanchée par la rétention biliaire (Wiener et Wiener, 1930). Il existe une légère anémie avec chute de l'hémoglobine. La résistance globulaire est le plus souvent augmentée.

f) *Fonction lipidique.* — Le taux des graisses et du cholestérol du sang sont le plus souvent augmentés (Chauffard, Laroche et Grigaut, 1913; Fergusson, 1928; Varela Fuentes, Apolo et

Esculies, 1930) tandis que ceux des graisses du foie sont diminués (Varela Fuentes, Munilla et Duomarco, 1929).

g) *Fonction protidique.* — Les troubles de cette fonction ne paraissent pas très accentués au cours de l'évolution de l'ictère cholostatique expérimental. Cependant Fergusson (1923), Augi (1933), Snell, Greene et Rowntree (1923), observent des modifications légères de l'excrétion de l'acide urique, du taux de l'urée sanguine, de l'amino-acidémie.

2° TROUBLES FONCTIONNELS RÉNAUX.

Lahousse (1887) avait trouvé dans l'urine de Lapin à cholédoque lié, de l'albumine et des cylindres hyalins. Panella (1921) observe une légère augmentation de l'azotémie et Hiratsuka (1937) des modifications légères de l'épreuve de Rehberg.

VUE D'ENSEMBLE DE L'ÉVOLUTION PHYSIOPATHOLOGIQUE DE L'HEPATITE DE LA CHOLOSTASE EXPERIMENTALE

En résumé, il ressort de cette enquête que la ligature du cholédoque, suivie ou non de la cholécystectomie, détermine chez le Chien des altérations des diverses fonctions du foie. Mais ces troubles fonctionnels n'apparaissent pas tous en même temps, ils n'atteignent pas tous la même intensité. La ligature du cholédoque lié, de l'albumine et des cylindres hyalins. Panella (1921) caractérise par le bouleversement des fonctions d'excrétion (fonction biliaire, fonction chromagogue).

La fonction biliaire est perturbée aussitôt après la réalisation de la ligature. Bilirubine et sels biliaires sont retenus dans le sang et excrétés par l'urine d'une façon à peu près parallèle.

L'élévation initiale de la bilirubinémie dépend de l'intégrité des fonctions de résorption de la vésicule biliaire. La bilirubinémie apparaît dans le sang très précocement quand la vésicule a été enlevée ou exclue, plus lentement quand la vésicule est restée en place et est intacte. Ainsi apparue dans les vingt-quatre heures qui suivent la ligature, la bilirubine s'accroît progressivement et atteint 3 à 13 mgr. p. 100 ; ce taux se maintient pendant les premières semaines puis s'abaisse dans les

stades tardifs à 1 à 3 mgr. p. 100. La cholurie a une évolution parallèle à celle de la rétention pigmentaire : elle apparaît précocement, dès quarante-huit à soixante douze heures et suit la courbe de la bilirubinémie, c'est-à-dire s'abaisse tardivement.

La cholalémie, la cholalurie sont des phénomènes parallèles à la rétention et à l'excrétion de la bilirubine.

Les troubles de la fonction chromagogue sont également d'apparition très précoce. La rétention du Rose bengale se manifeste au bout de vingt-quatre heures, rétention anormalement prolongée, très accentuée. Elle suit assez fidèlement l'évolution générale de la rétention biliaire, atteint un maximum vers la troisième ou quatrième semaine, puis décroît.

La ligature du cholédoque influence assez faiblement les troubles du métabolisme des glucides. Il n'existe pas de glycosurie alimentaire et si on a noté une hyperglycémie initiale, une chute glycémique tardive et des troubles de la tolérance aux sucres, ce sont là des phénomènes inconstants et d'interprétation discutée.

Il existe cependant un test de la déchéance de la fonction surcrée du foie dans la ligature du cholédoque qui a été retrouvé par tous les expérimentateurs, c'est la diminution du glycogène hépatique. Celle-ci serait précoce et très importante, pouvant aller jusqu'à 1/10^e du taux normal. Elle n'est pas influencée par les ingestions de glucose, lorsque celles-ci sont accompagnées d'injections d'insuline.

Des troubles du métabolisme à l'eau s'observent dans la ligature du cholédoque. Ils sont mis en évidence par les épreuves de diurèse, l'épreuve de la galactosurie provoquée ou par la constatation d'une hydrémie prolongée après absorption d'eau.

La fonction sanguine est elle-même altérée : allongement du temps de coagulation, atteignant un maximum après une semaine, puis paraissant redevenir normal, assez constamment parallèle à la rétention et à l'excrétion du pigment biliaire.

Le taux du fibrinogène dans le sang subit une ascension immédiate post-opératoire et s'élève encore par la suite. Il n'est jamais abaissé.

Les hématies sont un peu diminuées. La résistance globulaire est légèrement augmentée.

Le métabolisme des lipides est perturbé comme le montre l'élévation des lipides et du cholestérol du sang. Dans le foie, les graisses neutres seraient abaissées et le taux du cholestérol non modifié.

La fonction protidique est peu altérée : augmentation constante de l'acide urique de l'urine, la créatine et l'azote non protéique restant normaux, augmentation de l'amino-acidémie.

En somme, troubles évidents des fonctions biliaire, chromogène, sucrée, troubles peu intenses, inconstants des autres fonctions du foie.

II. — RECHERCHES PERSONNELLES.

OBSERVATIONS CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET HISTOLOGIQUES.

La section du cholédoque entre deux ligatures a été pratiquée chez quatre Chiens dans le but de déterminer des états d'insuffisance hépatique consécutifs à l'arrêt de l'excrétion biliaire.

Le Chien ne semble pas être *à priori* un animal favorable pour ce genre d'étude. Fiessinger et Lyon-Cahen n'ont obtenu qu'avec beaucoup de difficultés, dans ces conditions, une hyperbilirubinémie franche avec ictère. Parfois même, la cholémie manquait. Rous et Larimore, Mac Master et Rous ont fait des constatations du même ordre.

Cette particularité s'expliquerait, suivant Fiessinger et Lyon-Cahen, pour une activité relativement faible de la fonction biliaire chez le Chien, par l'inhibition rapide de la cellule hépatique après ligature du cholédoque et par la résistance des canaux biliaires chez cette espèce.

Rous et ses collaborateurs ont obtenu de la bilirubinurie sans bilirubinémie et sans ictère. Chez le Chien, en effet, le seuil rénal de la bilirubine est très bas, de sorte que le pigment passe dans les urines sans s'accumuler dans le sang en quantité suffisante pour être décelé.

Enfin Haberland et surtout Quinke et Hoppe-Seyler ont montré que l'infection secondaire à la ligature du cholédoque, qui est rare chez le Lapin, survient fréquemment chez le Chien.

En fait, un de nos animaux (Obs. XXII) est mort d'hépatite aiguë avec angiocholite suppurée. Mais les trois autres animaux (Obs. XXIII, XXIV, XXV) ont échappé à ces complications. Ils ont été sacrifiés respectivement après avoir subi, dans des conditions satisfaisantes, la plupart des épreuves fonctionnelles hépatiques.

En définitive, ce mode d'agression a permis de réaliser trois types d'insuffisance hépatique très différents les uns des autres, tant par la durée de leur évolution et par les lésions obtenues que par le comportement des diverses épreuves fonctionnelles pratiquées.

Nous rapporterons d'abord les résultats des observations effectuées chez ces quatre animaux et nous donnerons ensuite une vue d'ensemble rassemblant les principales données qui ont été fournies par cette série d'expériences.

OBSERVATION XXII

Hépatite par ligature du cholédoque avec lésions suppuratives.

Mort en dix-neuf jours.

Chien 12.

a) ETUDE EXPÉRIMENTALE.

La section du cholédoque est pratiquée le 5 décembre 1936, sous anesthésie à l'éther. Le lendemain matin, le chien ne paraît pas très fatigué, mais il n'a pas uriné. On lui fait une injection sous-cutanée de sérum. Vers la fin de l'après-midi, se produit une émission d'urines claires, ne contenant ni sels, ni pigments biliaries, mais renfermant une forte quantité d'urobiline.

Le 7 décembre, l'animal boit de l'eau sucrée et un quart de litre de lait. Les urines présentent une teinte acajou et contiennent des pigments et des sels biliaries. Leur quantité pour

les vingt-quatre heures atteint 550 cc. Les conjonctives de l'animal sont déjà jaunes. La bilirubinémie est de 31 mgr. et l'épreuve du Rose bengale donne les chiffres suivants : 17 - 16 - 11. Dans le sang, l'urée est à 0,20, le cholestérol à 1,45.

Le 8 décembre, on donne une soupe que l'animal mange en partie. Le 9 décembre, pour la première fois depuis l'intervention, se produit une selle. La courbe d'hypoglycémie se montre normale et une épreuve de galactosurie montre une élimination un peu prolongée, sans troubles apparents de la diurèse. L'animal mange à peine sa soupe. Les jours suivants, le chien s'alimente très peu et, à partir du 13 décembre, on est obligé de lui faire du sérum glucosé sous la peau, matin et soir, car il ne boit plus que de l'eau sucrée. La fatigue s'accroît, la fièvre s'allume et, devant cette déchéance rapide, on pratique à nouveau quelques épreuves fonctionnelles à partir du 19 décembre (tableau XIII).

Une courbe d'hyperglycémie, faite ce jour-là, se montre notablement plus élevée et plus prolongée qu'elle ne l'était avant l'intervention (courbe 13).

Le 23 décembre, l'urine contient de fortes quantités d'urobiline, de pigments et de sels biliaires, fait qui concorde avec l'existence d'un ictère intense qui s'est progressivement accentué. Une épreuve de galactosurie montre une élimination très exagérée et très prolongée du galactose et une opsiurie très accusée.

L'animal meurt dans la nuit du 23 au 24 décembre. L'autopsie est faite le 24 décembre à 12 heures. Le foie, très friable, pèse 1.100 gr. et présente un aspect en damier fait de l'alternance de zones claires et de zones sombres. La peau et les muqueuses sont franchement ictériques. Le pancréas, la rate, les surrénales sont d'apparence normale, les reins un peu rouges et gros.

b) ETUDE HISTOLOGIQUE.

L'animal a succombé dans une cage pendant la nuit. Aussi, malgré la précocité de la nécropsie, certaines observations, notamment celles portant sur le chondriome, n'ont pu être

pratiquées. D'autre part, des phénomènes graves d'hépatite suppurée sont venus compliquer le processus de cholastase au point de le dominer et de le masquer presque entièrement.

TABEAU XIII

1° *Epreuves fonctionnelles*

	Normal	4 jours après	15 jours après
Hypoglycémie	normale	peu modifiée	
Hyperglycémie	normale		très augmentée
Rose bengale	13-3-0	17-16-11	
Galactosurie 1	225-3,9 ‰	350-8,9 ‰	29-33 ‰
Galactosurie 2	255-4,9 ‰	75-5,1 ‰	13-11,4 ‰
Galactosurie 3	400-2,2 ‰	125-2,3 ‰	160- 7,8 ‰
Galactosurie 4	500-traces	215-1,6 ‰	230-10,45 ‰
P.S.P.	83 ‰		

2° *Analyses d'urines*

Glucose	0 ‰	traces	0 ‰
Pigments biliaires ...	0	présence	forte présence
Urobiline	0	présence	forte présence
Sels biliaires	0	présence	forte présence
Maillard	0,06		
Scatol	0	0	
Acétone	0	0	0
Albumine	0,05	0,04	0,14

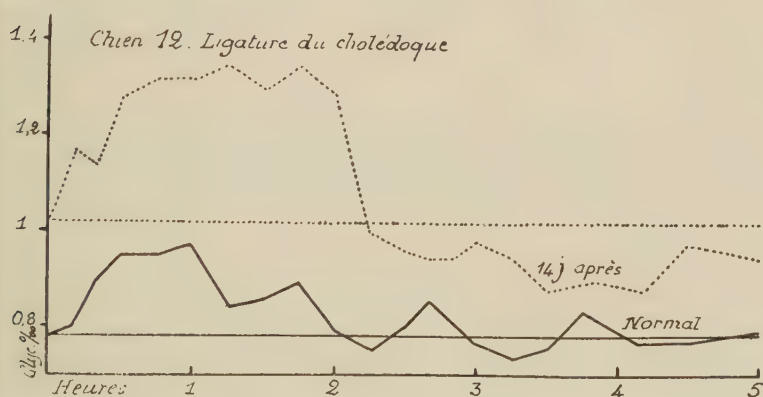
3° *Analyses de sang*

Cholestérol	1,80 ‰	1,45 ‰
Bilirubinémie	0	0,031
Urée	0,20	0,20

L'étude des préparations montre l'existence de lésions dégénératives du parenchyme hépatique qui ont pour triple caractère d'être systématisées, très étendues et très profondes. Ces altérations prédominent, en effet, d'une façon évidente, au niveau des zones périlobulaires. Elles frappent la plus grande partie du parenchyme hépatique ; seules, quelques plages à répartition centrolobulaire et juxtalobulaire, sans être d'ailleurs indemnes, paraissent moins touchées.

Analytiquement, on constate des troubles complexes relevant, d'une part, du processus infectieux et, d'autre part, de la cholestase.

Il existe, en effet, de nombreux abcès de petite taille remplis de pus, de débris cellulaires et contenant un pigment abondant représenté par de fines granulations brunâtres libres. On peut suivre toutes les traces de l'évolution de ces collections depuis la simple infiltration nodulaire réactionnelle de cellules migratrices jusqu'à la liquéfaction purulente terminale.



COURBE 13

Ces abcès siègent avec une prédilection remarquable au niveau des espaces interlobulaires à partir desquels ils s'étendent éventuellement dans le foie, et ils contractent des relations étroites avec les canaux biliaires interlobulaires. On peut dire que, typiquement, chacun de ces abcès renferme en son centre ou à son contact immédiat un canal biliaire dont la lumière communique avec la masse abcédée. Il ne semble donc y avoir aucun doute sur l'origine angiocholitique de ces abcès.

Les zones de parenchyme hépatique dégénérées sont profondément modifiées. Les travées de Remak sont disloquées, morcelées en blocs unicellulaires ou paucicellulaires désorientés; le réseau des capillaires radiés a disparu, remplacé par

un coagulum finement granuleux, parsemé de nombreuses et fines granulations pigmentaires brunes dans lequel flottent sans liaison les fragments dissociés de travées hépatiques, des polynucléaires et de nombreuses bactéries (bacilles et coccobacilles).

Dans ces régions, les cellules hépatiques sont chargées d'un pigment brun fin et abondant avec quelques boules de graisse généralement petites. Le cytoplasme commun a une réaction fortement sidérophile et un aspect homogène; les noyaux sont faiblement colorables, chiffonnés ou en pycnose; de nombreuses cellules ont atteint les stades ultimes de la cytolyse vacuolaire avec perte de la plupart de leurs attributs morphologiques.

Dans les zones moins profondément touchées, il existe une distension notable des capillaires radiés, mais les travées de Remak ont conservé leur orientation générale et ne sont ni fragmentées, ni disloquées.

Les cellules présentent, au moins avec les méthodes courantes, un aspect général normal ou voisin de la normale. Leurs noyaux, en particulier, sont d'apparence normale. Dans le corps cellulaire, il existe peu de grains de pigment; par contre, la charge en enclaves adipeuses est importante, et il y a, à ce point de vue, par rapport à ce que l'on constate dans les zones dégénérées, une inversion très nette dans la formule de répartition des enclaves intra-cytoplasmiques.

Contrairement à ce que l'on pourrait supposer, les cellules de Kupffer ne semblent pas, dans cette zone, avoir réagi d'une façon évidente. Tout se passe comme si, au contraire, ces éléments avaient été sidérés et freinés dans leurs aptitudes réactionnelles par l'action violente des toxines microbiennes émises des régions dégénérées voisines.

Au niveau du tissu conjonctif péricentrolobulaire, il existe, par contre, une réaction vive des cellules conjonctives. Ces mêmes phénomènes se retrouvent accrus au niveau des espaces porto-biliaires et avec une intensité toute spéciale au niveau des points où se formeront des nodules abcédés.

En résumé, il s'agit d'une hépatite aiguë interstitielle suppurée qui s'est développée sur un organe atteint de stase biliaire expérimentale par ligature du cholédoque et dont l'évolution a provoqué la destruction complète d'une partie importante du parenchyme hépatique (la moitié environ). Les conditions qui ont accompagné la mort de cet animal n'ont pas permis d'étudier à fond l'état cytologique des zones en état de conservation relative. Cependant, les méthodes courantes ont pu y révéler des signes graves d'hépatite aiguë en évolution; distension vasculaire, infiltration leucocytaire, surcharge adipeuse et pigmentaire des cellules hépatiques.

OBSERVATION XXIII

Hépatite par ligature du cholédoque et néphrite de type albuminurique.

Sacrifice de l'animal neuf jours après l'intervention.

Chien 23.

a) ETUDE EXPÉRIMENTALE.

Chien de 25 kg. sur lequel, le 1^{er} décembre, on pratique la section du cholédoque entre deux ligatures, sous anesthésie au chloralose. Les suites opératoires sont normales.

Le 2 décembre, l'animal n'urine pas. Le 3, il émet quelques urines de teinte ictérique. Le 6, les urines contiennent des pigments biliaries en abondance, mais pas de sels biliaries ; les selles sont décolorées ; l'animal mange sa ration ordinaire. Le 7, les sels biliaries sont tous absents dans les urines, mais les pigments biliaries sont présents. Le 8, *on trouve des pigments et sels biliaries en abondance*. C'est la première fois que les sels biliaries apparaissent ; il s'agissait, là, d'un ictère dissocié. Le chien est d'ailleurs peu en train ; il mange à peine.

Le 9, le sujet paraissant très fatigué, on refait le plus rapidement possible toutes les épreuves d'exploration fonctionnelle. Il existe, à cette date, un ictère très net avec décoloration des selles, cholalurie, pigmentation jaune de la peau et

des muqueuses. Le 9 au soir, après l'épreuve d'hypoglycémie pratiquée le matin, on donne à l'animal 50 gr. de glucose dans 500 cc. d'eau qu'il avale avidement, puis une soupe qu'il absorbe en partie. Le 10, on termine les épreuves fonctionnelles et on sacrifie le chien par piqûre du bulbe.

Il est à noter que le poids de l'animal avant le sacrifice était de 20 kg. 300. Le chien avait perdu en dix jours 4 kg. 500, soit un cinquième de son poids.

Peu avant le sacrifice, l'animal avait émis une selle qui était peu décolorée. Elle ne renfermait pas de biliverdine, mais contenait des traces de bilirubine (réaction très faible au réactif d'Ehrlich, réaction négative au réactif de Fouché). Il existait de la stercobiline.

Les résultats des divers examens biologiques sont consignés dans le tableau XIV.

Plusieurs points sont à signaler dans l'étude physio-pathologique de la ligature du cholédoque chez cet animal:

1° L'ictère fut tout d'abord du type dissocié avec pigmentation sans cholalurie, cette dernière n'apparaissant que le huitième jour, alors que les pigments étaient présents dans l'urine dès le deuxième jour.

2° L'hépatite s'accompagnait d'une néphrite, vraisemblablement produite par l'élimination des pigments. Elle se traduisait par une légère albuminurie (0,70) et la présence de très rares cylindres hyalins ; mais ni le taux de l'azotémie, ni la constante d'Ambard, ni l'élimination de la P.S.P. ne furent sensiblement modifiés.

3° L'examen fonctionnel du foie a révélé naturellement des troubles importants de la fonction biliaire et par voie de conséquence des fonctions d'élimination.

La fonction glucidique ne paraît pas avoir été très troublée: l'élimination du galactose est sans doute un peu prolongée; mais la courbe d'hypoglycémie est normale et celle d'hyperglycémie n'est que modérément accrue. Par contre, la diurèse s'est montrée très pathologique dans l'épreuve de la galacto-

surie provoquée. La fonction lipidique semble avoir été assez nettement altérée si on en juge par l'augmentation du simple au double de la lipémie, le taux de la cholestérolémie passant de 1,05 à 1,75. Les fonctions sanguines (coagulation, fibrine) n'ont pas été touchées.

Par contre, on observe des modifications très nettes de plusieurs composés azotés des urines et du sang. Dans les urines, on observe une élévation de N résiduel, de N formol et de N non protéique. Dans le sang, une inversion appréciable du rapport sérine-globuline, une augmentation d'ailleurs modérée du taux des polypeptides et légère de N non protéique et de N résiduel.

Le taux de N formol, par contre, n'a pas été modifié.

Etant donné qu'il existe chez cet animal une atteinte des reins, on pourrait se demander si ces derniers symptômes ne doivent pas être rattachés à la lésion rénale. Mais il s'agit, en réalité, d'une néphrite de type albumineux et les rapports azotémique et NU/NR se sont abaissés, comme dans le cas des hépatites et à l'inverse de ce qu'ils font dans les néphrites azotémiques, comme l'a montré Martinet.

b) ETUDE HISTOLOGIQUE.

1° *Examen du foie.* A l'autopsie : la vésicule biliaire est remplie d'une bile noire ; le foie, du poids de 540 gr., présente un aspect en damier fait de l'alternance de zones sombres et de zones plus pâles, avec de-ci-de-là, de petits kystes renfermant un liquide citrin ; la rate est volumineuse, bourrée de multiples kystes noirs foncés dont l'un atteint le volume d'une grosse orange.

Le foie de cet animal présente un aspect bigarré constitué par le mélange de zones claires et de zones sombres. La répartition de ces deux sortes de territoires n'est pas systématisée, les zones claires pouvant s'observer dans les régions centrolobulaires comme à la périphérie du lobule. L'abondance respective des zones claires et des zones sombres varie d'ailleurs notablement, suivant les régions du foie examinées. D'une

façon générale, on n'observe ni dilatation spéciale des capillaires radiés du lobule, ni dislocation des travées hépatiques, ni ectasie des canaux biliaires (fig. 36).

Analytiquement, on constate l'existence d'une réaction conjonctive au niveau des espaces de Kiernan qui sont infiltrés

TABLEAU XIV

1° *Epreuves fonctionnelles*

	Avant	9 jours après
Hypoglycémie	normale	normale
Hyperglycémie	normale	lég. aug. et prol.
Rose bengale	11-2-0	25-16-12
Galactosurie 1	530-6,40 ‰	80-12 ‰
Galactosurie 2	250-3,90 ‰	30-18 ‰
Galactosurie 3	350 0	260- 4,30 ‰
Galactosurie 4	410-0	350- traces
P.S.P.	67 ‰	59 ‰
Constante Ambard	0,05	0,06

2° *Analyses d'urines*

Quantité d'urines	1300	1050
Glucose	0 ‰	0 ‰
Chlorures	7,7	4,3
Pigments biliaires	0	+ + + +
Urobiline	0	+ + + +
Sels biliaires	0	+ + + +
Urée	8,2	28,2
Maillard	0,09	0,04
Az. résiduel	1,95	3,95
Ac. am. + Az. H ⁴	0,45	0,9
N. non protéique	5,75	17
Acide urique	0,08	0,08
Créatine	0,05	0,25
Créatinine	0,25	0,95
Indican	0	0
Scatol	0	0
Acétone	0	0
Albumine	0,08	0,70
Cylindres	0	rare cyl. hyal.

3° Analyses de sang

	Avant	9 jours après
Chlore total	3,33 ‰	3,27 ‰
Chlore plasmatique	3,88	3,88
Chlore globulaire	2,17	2,02
Chl. glob.-chl. plasm.	0,56	0,52
Cholestérol	1,05	1,75
Lipémie	3,8	7,8
Bilirubinémie	0	0,055
Urée	0,26	0,18
Protéines tot.	63,4	59,5
Sérine	36	26,6
Globuline	27,4	33,8
Sérine-globuline	1,31	0,75
Polypeptides	0,023	
Ac. am. + Az. H ⁴	0,049	0,052
N. non protéique	0,23	0,27
Acide urique	0,010	0,011
Créatine	traces	traces
Créatinine	0,012	0,013
N. résiduel	0,11	0,19
Rapport azotémique	0,53	0,31
Rapport NU/NR	1,11	0,44
Fibrine	7,5	7,6
Hémoglobine		78 %
Hématies		4.650.000
Leucocytes		17.360
Coagul. lame		3 minutes
Glycogène hépatique		3,43 ‰
Glycogène musculaire		1,25 ‰
Poids du foie		540 gr.

assez abondamment de cellules rondes mobiles et surtout de cellules plasmatiques, avec de rares polynucléaires. Il existe un début d'hypertrophie du système des canaux biliaires, caractérisé par la prolifération encore très discrète des canaux biliaires interlobulaires.

On trouve, en effet, dans les régions périlobulaires des formations caractérisées par la présence d'une lumière généralement fine, centrée par un petit nombre de cellules polyé-

driques ou pyramidales disposées en couche unique et caractérisées par leur cytoplasme clair et homogène. Il est facile de se rendre compte que par une série de transitions insensibles, on passe de cette structure à celle des canaux biliaires de petite taille, de structure typique ou à peu près typique, séparés du parenchyme hépatique par une atmosphère conjonctive délicate, mais nette.

D'autre part, on trouve tous les intermédiaires par lesquels des amas de cellules hépatiques ordinaires prennent, par perte de leur chondriome et condensation homogène de leur protoplasma, l'aspect clair ci-dessus signalé et s'isolent du reste du parenchyme par une discrète prolifération conjonctive.

Au total, ces figures militent en faveur de la néoformation de canaux biliaires par évolution de certaines cellules hépatiques. Par contre, l'existence d'un processus de prolifération des canaux biliaires déjà existants ne se manifeste pas à ce stade, si du moins on en juge par l'absence de figures authentiques de bourgeonnement, l'attitude de repos des noyaux de l'épithélium de ces canaux et enfin le nombre encore peu abondant de ces conduits dans les espaces portes et dans les fissures périlobulaires.

Un examen systématique des cellules hépatiques par des techniques variées permet de noter des modifications importantes de ces cellules qui doivent être étudiées dans les zones sombres et dans les zones claires.

Dans les zones sombres, les méthodes courantes montrent que les cellules hépatiques ont un aspect normal. L'étude du chondriome révèle à leur niveau l'existence de mitochondries nombreuses, facilement colorables, de forme régulière. Les formes filamenteuses y sont très rares.

Dans les zones claires, les cellules hépatiques présentent des modifications considérables de leurs constituants morphologiques fondamentaux. Dans l'ensemble, il s'agit de cellules offrant des degrés divers de l'aspect connu sous le nom de clarification des cellules hépatiques. Cette réaction se produit

par une augmentation parfois considérable et toujours appréciable du volume de ces éléments : le corps cellulaire est occupé en grande partie par d'énormes vacuoles, optiquement vides, le cytoplasme étant réduit à des tractus filamenteux situés entre les vacuoles et à une coque mince périphérique renflée en une masse plus ou moins excentrique renfermant le noyau. Le chondriome est toujours d'abondance très réduite. Les chondriosomes, de forme granuleuse, avec quelques bâtonnets courts et raides, se groupent dans les tractus périvasculaires et dans la marge périphérique du cytoplasma. Dans les cellules les plus fortement altérées, il existe des modifications pathologiques considérables du noyau : diminution de la colorabilité, augmentation de l'acidité de la chromatine avec multiplication des nucléoles, parfois pycnose authentique (fig. 37).

Au niveau de ces cellules, les enclaves sont peu nombreuses et réparties presque exclusivement dans les travées cytoplasmiques. Les vacuoles en sont toujours dépourvues et semblent entièrement formées de liquide. Quelques-unes, cependant, renferment des grains de pigment jaune-brun.

L'observation montre que cette surcharge pigmentaire du foie prédomine dans les zones périlobulaires et interlobulaires. Les cellules hépatiques et les cellules de Kupffer présentent, au niveau de ces régions, de nombreux grains de pigment jaune-brun. Il en résulte la formation de territoires peu étendus et irréguliers et encore assez rares spontanément colorés qui s'irradient à partir des espaces de Kiernan le long des travées hépatiques péricentrolobulaires et qui s'étalent, en général peu profondément, dans les parties centrales du lobule. Dans ces zones, il n'est pas rare d'apercevoir des fragments du système des canalicules biliaires spontanément injectés par le pigment.

L'étude des graisses indique l'existence de nombreuses enclaves adipeuses soudanophiles. Celles-ci, peu nombreuses ou d'abondance normale dans la plus grande partie du lobule hépatique, sont manifestement plus abondantes que de cou-

tume dans les régions périlobulaires. On les trouve dans les cellules hépatiques et dans les cellules de Kupffer. La surcharge adipeuse retentit sur le tissu conjonctif des espaces de Kiernan où l'on trouve des cellules conjonctives fixes bourrées d'enclaves lipidiques.

Le glycogène est abondamment représenté dans les cellules non clarifiées. Dans les cellules en clarification, cette enclave, localisée dans les tractus protoplasmiques, est en abondance très réduite.

Le système réticulo-endothélial, tant en ce qui concerne le réticulum précollagène que les cellules de Kupffer, ne semble pas avoir réagi d'une façon évidente, sauf au niveau des zones de réaction conjonctive, péricentrolobulaires et centrolobulaires, où les fibres sont plus abondantes et surtout plus volumineuses.

En plus de ces lésions, il faut noter la présence de cellules caractérisées par des modifications du chondriome surtout, soit qu'il s'agisse d'un chondriome incolorable ou difficilement colorable avec conservation des contours des chondriosomes ou, au contraire, d'une sorte de solubilisation de la substance mitochondriale dans la masse générale du cytoplasma qui devient homogène. Ce dernier aspect répond à ce que leurs auteurs décrivent ordinairement sous le nom de cellules sombres ou en dégénérescence homogène atrophique. Il existe, enfin, quelques plages de nécrose focale à divers stades de leur évolution. Mais ces dernières sont rares, très dispersées et toujours de faible étendue.

En résumé, ce qui domine dans ce foie, ce sont des lésions de clarification étendues, diffuses et profondes.

En raison des modifications du chondriome de certaines des cellules clarifiées, de l'absence d'enclaves, d'altérations nucléaires, il est permis de penser qu'il s'agit d'éléments fortement modifiés dans leurs aptitudes fonctionnelles et à activité physiologique réduite ou déviée.

Les processus de cirrhose n'ont pour ainsi dire pas encore débuté et, dans l'ensemble, les phénomènes d'irritation réaction-

nelle du foie prédominent sur les lésions authentiquement dégénératives.

Ajoutons qu'à ce déficit s'ajoute celui qui résulte de l'existence de cellules sombres et de cellules à chondriome mal colorable ou incolorable.

Par contre, les territoires de cellules bien colorables doivent être considérés d'après leur aspect général et d'après l'état de leur chondriome comme des éléments morphologiquement et physiologiquement normaux. Bien plus, l'état systématiquement granuleux des chondriosomes éveille l'idée d'une hyperergie fonctionnelle.

2° *Examen des reins.* Au niveau du rein, il existe des modifications histologiques intéressantes. On trouve un certain degré de néphrite glomérulaire, caractérisée par le gonflement et la congestion de ces formations. Assez fréquemment, on trouve des fusions partielles ou étendues de la masse vasculaire avec la capsule de Bowmann avec effacement de la cavité du corpuscule.

Dans les tubes contournés, il existe quelques exsudats acido-philés avec fragmentation granuleuse des bâtonnets de Heidenhain, altérations de la bordure en brosse et desquamations cellulaires partielles. A vrai dire, cependant, ces images ne sont pas très nombreuses et, très souvent, le chondriome et la brosse ont une allure normale. Dans les tubes excréteurs, on note la présence de quelques cylindres homogènes.

Toutes ces lésions répondent à un léger degré de néphrite glomérulo-épithéliale aiguë.

De plus, on rencontre des lésions beaucoup plus intéressantes d'un tout autre ordre. Beaucoup de cellules des tubes contournés renferment des grains de pigment jaune vert rassemblés en masses irrégulières de taille variable et enclavées dans une vacuole commune placée dans un endroit quelconque de la cellule. On peut voir aussi des cellules ainsi chargées de pigment subir une desquamation partielle ou totale et être expulsées avec leur contenu pigmentaire en bloc dans la lumière tubulaire.

Dans d'autres endroits, on voit des cellules dégénérer sur place, les tubes se collaber, une réaction conjonctive se manifester autour d'eux. Ainsi s'amorce un début de fragmentation et de liquidation de ces tubes localement intoxiqués par le pigment biliaire, dont l'évolution ultérieure est sans doute d'aboutir à un îlot de tissu fibreux cicatriciel.

En tous cas, il est important de noter que la ligature du cholédoque ne réalise pas une *hépatite pure*.

OBSERVATION XXIV

Hépatite par ligature du cholédoque.

Sacrifice de l'animal au bout de cinquante jours.

Chien 29.

a) ETUDE EXPÉRIMENTALE.

Sur ce chien, de 21 kg. 800, on pratique le 9 juin 1938 la section du cholédoque entre deux ligatures. Les suites opératoires sont normales; l'animal ne vomit pas.

Le 16 juin, pour la première fois depuis l'opération, l'animal défèque; les selles sont d'aspect normal. Il existe une légère élévation thermique. Jusqu'au 23 juin, le chien paraît en bon état; il mange la presque totalité de sa soupe.

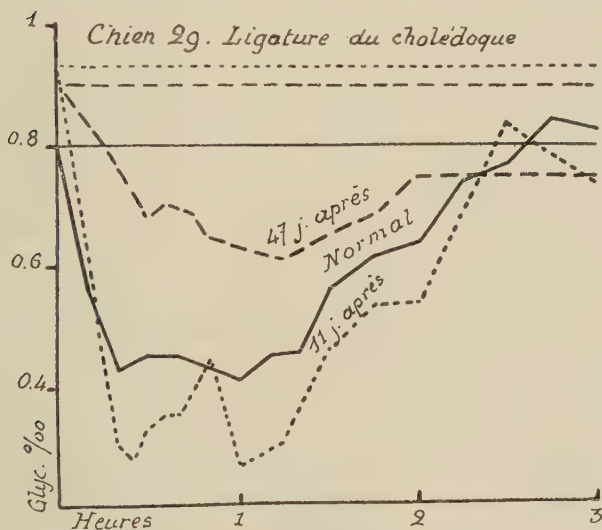
Les épreuves fonctionnelles sont renouvelées entre le 18 et le 29 juin. Par la suite, l'animal va très bien; son urine est jaune; il est ictérique. Il mange très régulièrement toute sa soupe. Le 19 juillet, le poids est de 19 kg.

Le 20 juillet et les jours suivants s'installe une anorexie presque complète. Le poids, le 22 juillet, est de 18 kg. L'animal reste très vigoureux. On refait la série des épreuves fonctionnelles entre le 22 et le 27 juillet. La courbe d'hypoglycémie est réalisée le 25 juillet, après administration d'eau sucrée au cours des jours précédents (courbe 14).

Le 28 juillet, on sacrifie l'animal par piqûre du bulbe. Le poids est de 16 kg.; la température avant le sacrifice est de 39° 2.

Le foie est brun-noir, marbré en damier ; la vésicule biliaire est gorgée de bile noire épaisse. Cette bile, très visqueuse, vert foncé, est très difficile à centrifuger. On ne trouve pas sur les frottis de réaction cytologique appréciable ; il existe quelques cristaux d'acide gras et des cristaux de cholestérol dont l'identité n'est pas certaine. L'ensemencement du foie en aérobiose et en anaérobiose reste négatif après quatre et huit jours d'étuve. Cette bile contient :

Cholestérol	3,85	p. 1.000.
Sels biliaires	38,50	p. 1.000.
Pigments biliaires	0,250	p. 1.000.



COURBE 14

La réaction de la bilirubine donne 25 mgr. Après transformation de la biliverdine en bilirubine, à l'aide d'un réducteur, la réaction donne 250 mgr. Les neuf dixièmes du pigment biliaire paraissent donc exister sous la forme de biliverdine.

Les selles prélevées dans le rectum sont dépourvues de bilirubine. Elles contiennent de la stercobiline. Un examen des selles fait huit jours après l'opération avait montré des résultats comparables aux précédents.

Les résultats des divers examens biologiques effectués avant, neuf - treize jours et quarante-sept - quarante-neuf jours après la ligature du cholédoque sont rapportés dans le tableau XV.

La fonction biliaire a été naturellement très troublée. La bilirubinémie est passée de 0 à 35 mgr., puis à 62 mgr. Les

TABLEAU XV

1° *Epreuves fonctionnelles*

	Normal	9-13 jours après	47-49 jours après
Hypoglycémie	normale	normale	pathologique
Hyperglycémie	normale	peu modifiée	pathologique augm. et prol.
Rose bengale	7-1-0	18-14-11	18-14-12
Galactosurie 1	170-17,8 ‰	200-15 ‰	270-20 ‰
Galactosurie 2	30-15 ‰	35-16,1 ‰	50- 9,5 ‰
Galactosurie 3	1000-0	300- 0,8 ‰	100-0
Galactosurie 4	95-0	510-0	700-0
P.S.P.	68 ‰	70 ‰	70 ‰
Constante Ambard	0,07	0,05	0,06

2° *Analyses d'urines*

	1650	1800	950
Quantité d'urines	1650	1800	950
Glucose	0 ‰	0 ‰	0 ‰
Chlorures	4,2	9,2	9,1
Pigments biliaires	0	forte présence	forte présence
Urobiline	0	0	0
Sels biliaires	0	forte présence	forte présence
Urée	7,9	9,1	12,8
Maillard	0,05	0,06	0,06
Az. résiduel	0,639	1,05	1
Ac. am. + Az. H ⁴	0,32	0,45	0,5
N. non protéique	4,30	5,3	6,95
Acide urique	0,088	0,09	0,1
Créatine	traces	0,2	0,2
Créatinine	0,4	0,5	0,6
Indican	0	0	0
Scatol	0	0	0
Albuminurie	0,07	0,07	0,05
Cylindrurie	0	0	0
Cellules	rare	nombreuses	présence

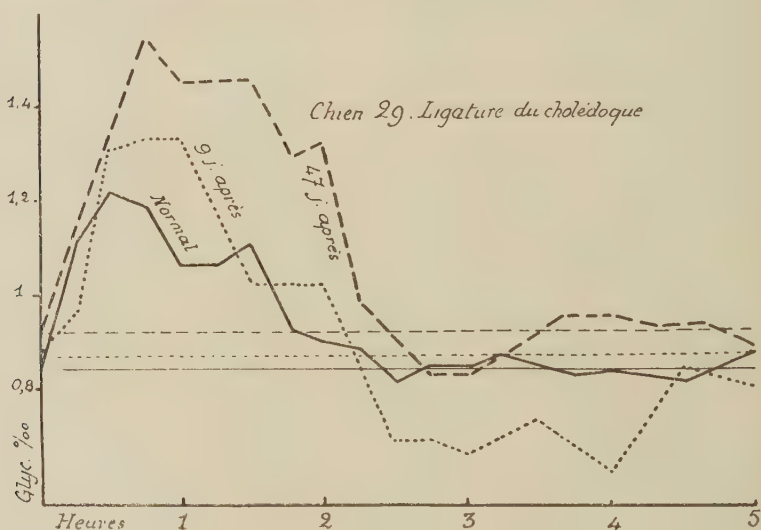
3° *Analyses de sang*

	Normal	9-13 jours après	47-49 jours après
Chlore total	2,969 ‰	3,03 ‰	3,15 ‰
Chlore plasmatique ...	3,936	3,82	3,85
Chlore globulaire	2,215	2,21	2,03
Chl. glob.-chl. plasm.	0,56	0,57	0,52
Cholestérol	1,60	1,65	1,50
Lipémie	5,80	6	5,4
Bilirubinémie	0	0,035	0,062
Urée	0,36	0,24- 0,22	0,25- 0,24
Protéines tot.	60,4	64,9 -64,9	53,2 -53,2
Sérine	37,2	36,6 -37,4	26,2 -27,6
Globuline	23,2	28,3 -27,5	25,0 -25,6
Sérine-globuline	1,6	1,29- 1,35	1,12- 1,07
Polypeptides	0,023	0,036	0,038
Ac. am. + Az. II ⁴	0,034	0,061	0,065
N. non protéique	0,30 -0,28	0,25- 0,23	0,25- 0,25
Acide urique	0,010	0,010	0,010
Créatine	traces	traces	traces
Créatinine	0,015	0,018	0,020
N. résiduel	0,130-0,11	0,14- 0,13	0,14- 0,14
Rapport azotémique .	0,56	0,45	0,48
Rapport NU/NR	1,30	0,80	0,85
Fibrine	6	6,5	6
Coagul. lame	2'30		4'30
Coagul. tube			2'
Hémoglobine	92 %		
Globules rouges	5.447.000		4.991.000
Globules blancs	18.600		17.360
Glycogène hépatique ..			2,80 ‰
Glycogène musculaire			1,35 ‰

urines contenaient de la bilirubine et des sels biliaires en forte quantité, mais sans urobiline. Par voie de conséquence, la fonction chromagogue a été nettement déficiente : l'épreuve du Rose bengale a montré une rétention importante et prolongée du colorant dans le sang.

La fonction glucidique a été, dans l'ensemble, progressivement perturbée, le taux du glycogène hépatique étant tombé,

au moment du sacrifice de l'animal, à 2 gr. 8 p. 1.000. Sans doute, n'avons-nous observé ni glycosurie alimentaire, ni troubles de la glycémie à jeun, mais les épreuves d'hyperglycémie et d'hypoglycémie qui étaient normales treize jours après la ligature, sont devenues, par contre, nettement pathologiques en cours d'évolution. L'hyperglycémie alimentaire (courbe 15) s'est montrée alors très anormalement élevée et prolongée. La courbe d'hypoglycémie insulinique (courbe 14) révéla les deux



COURBE 15

symptômes que nous avons signalés avec MM. E. Aubertin et Castagnou, dans les altérations graves du foie : l'allongement du temps d'hypoglycémie maxima et l'allure traînante de la ligne de restauration. Les épreuves de galactosurie provoquée, par contre, se sont montrées dans l'ensemble très peu modifiées. La fonction lipidique est restée intacte. Il n'a pas été noté d'élévation de la cholestérolémie, ni des lipides totaux du sang. Les troubles du métabolisme des protides ont été, comme chez le chien précédent, assez modérés.

Ainsi, le rapport sérine-globuline fut relativement peu abaissé. Le taux des polypeptides et celui de l'N formol s'éle-

chèrent légèrement. Ceux de N non protéique et de N résiduel ne furent pas modifiés. Le caractère fragmentaire de ces modifications est d'ailleurs bien illustré par le fait que le rapport azotémique est ainsi peu abaissé, à l'inverse du rapport NU/NR, qui est plus sensible que le précédent (Martinet).

Les fonctions sanguines et la coagulation n'ont pas été troublées. Le taux du fibrinogène dans le sang, en particulier, est resté inchangé. Il n'a pas été noté de troubles appréciables des fonctions rénales.

b) ETUDE HISTOLOGIQUE.

A ce stade, on se trouve en présence d'une cirrhose évolutive largement constituée, du type périlobulaire et réalisant avec assez de fréquence des dispositifs annulaires typiques de sclérose (fig. 32).

D'une façon un peu schématique, mais qu'on observe réellement au niveau de nombreux lobules, on peut distinguer dans un territoire de ce genre la topographie générale suivante (fig. 34) :

A la périphérie, des bandes de sclérose d'épaisseur variable, mais importantes et s'élargissant au niveau des espaces porto-biliaires à partir desquels elles s'irradient. Au centre, une zone d'infiltration pigmentaire entourant irrégulièrement la veine centrolobulaire. Entre ces deux territoires extrêmes, se placent deux plages de parenchyme hépatique d'étendue variable qui se continuent insensiblement l'une avec l'autre et qui confinent, l'externe à la zone de sclérose périlobulaire, l'interne à la zone d'infiltration pigmentaire péricentrolobulaire. La première est finement granuleuse et sidérophile; la deuxième est homogène et non sidérophile.

Analytiquement, voici les caractères essentiels de chacune de ces régions :

a) *La zone de sclérose.* — Ces bandes sont constituées par un tissu conjonctif abondant fourré de fibres collagènes et

riche en cellules conjonctives diverses. Le processus cirrhotique est en évolution et, soit au niveau des bords, soit au niveau des pointes de ces bandes, on saisit des modifications en rapport avec le processus d'extension de la cirrhose.

La charpente conjonctive est formée de fibres collagènes onduleuses, serrées parfois en tourbillon. Les cellules conjonctives, qui animent cette trame, sont représentées par des fibroblastes, d'une part, et de nombreux polyblastes, d'autre part, avec, éventuellement, quelques cellules plasmatiques. Dans l'intérieur de ces bandes se trouvent enclavées des formations diverses : tout d'abord, les cellules conjonctives mobiles du type polyblaste, enclavées par l'extension du processus, contenant des enclaves de pigment biliaire et dont certaines sont en voie d'histolyse, des cellules hépatiques souvent isolées ou en petits amas cernés par le tissu conjonctif et présentant des signes de dégénérescence (disparition des mitochondries, surcharge adipeuse, histolyse simple). Les vaisseaux sanguins, artères et veines, présents dans ces masses, sont rarement normaux et sont affectés ordinairement de lésions d'endangéite et de périangéite accusées. Ces diverses formations ne présentent pas de difficultés d'interprétation. Il n'en est pas de même pour celles que nous allons décrire et qui concernent les formations biliaires.

D'une façon générale, on trouve dans ces plages des canaux biliaires authentiques et indiscutables, de tailles diverses. Les canaux gros et moyens sont peu nombreux et sensiblement plus rares qu'à l'état normal. Ils sont entourés par une épaisse couche conjonctive pluristratifiée, fortement infiltrée de polyblastes. Les canaux biliaires de petite taille sont absents ou très rares. Par contre, il existe de nombreux îlots de forme et de taille variables, arrondis, un peu allongés, parfois bifurqués en V ou en Y, qui méritent d'être étudiés avec soin.

Si, comme on le doit, on réserve le nom de canaux biliaires à des conduits morphologiquement caractérisés par une lumière large et régulière, un épithélium simple, cubique ou

prismatique reposant sur une vitrée, on voit que dans les bandes de sclérose, il n'existe que peu de canaux biliaires authentiques. Habituellement, il s'agit de canaux de moyen calibre, dont la paroi conjonctive, intéressée par le processus de sclérose, est fortement épaissie et au niveau desquels l'épithélium présente d'assez nombreuses variations. Tantôt, il est en voie de dégénérescence et constitué par une couche de cellules aplaties, du fait de la rétention de masses pigmentaires. D'autres fois, ces cellules prolifèrent, arrivent à cloisonner la lumière générale et même à former des bourgeons végétants éventuellement en voie d'atrophie, dans la lumière tubulaire. Dans certains cas, les processus dégénératifs sont plus accentués et aboutissent à la destruction complète du canal biliaire sur le point examiné.

Mais si les canaux biliaires légitimes de diverses tailles sont, en somme, peu nombreux, il existe, en outre, de très nombreux amas de cellules qui se distinguent très nettement sur les préparations colorées par l'hémaloxylène de fer par leur aspect général clair.

Ces amas répondent à la description de ce que les auteurs ont appelé des noms les plus variables, néo-canalicules biliaires, pseudo-canalicules biliaires, et auxquels ils ont attribué des origines diverses, qu'ils les aient considérés comme résultant de la prolifération des canaux biliaires déjà existants ou comme dérivant de l'évolution des travées hépatiques de la périphérie du lobule remaniées par le processus de sclérose ou comme relevant de ces deux processus à la fois.

Il convient, tout d'abord, de préciser les caractères morphologiques de ces îlots.

Leur forme est variable, tantôt arrondie, tantôt allongée, tantôt en Y, ou en V, ou en X. Mêmes variations quant aux dimensions qui, cependant, restent toujours réduites et ne comprennent jamais un grand nombre de cellules. Dans chaque îlot, les cellules s'orientent vers une lumière centrale souvent filiforme, parfois un peu plus large, mais n'atteignant

jamais les dimensions de celle des canaux biliaires authentiques, dépassant habituellement les proportions des lumières des canalicules biliaires creusés dans l'épaisseur des travées hépatiques.

Les cellules qui constituent ces îlots sont volumineuses, de la taille des cellules hépatiques elles-mêmes ou un peu plus petites. Parfois polyédriques, elles affectent d'autres fois une forme régulièrement pyramidale avec une base périphérique et un pôle apical tourné vers la lumière axiale.

Cytologiquement, chacune de ces cellules possède un cytoplasme commun clair, homogène et un noyau. Dans le cytoplasme, il n'existe pas d'éléments du chondriome autres que de très rares et contingentes mitochondries qui peuvent même manquer. Les enclaves sont ordinairement absentes ; exceptionnellement, on peut y rencontrer quelques grains de pigment vert (fig. 39).

En résumé, on voit que ces formations ne possèdent ni les caractères des canaux biliaires authentiques, ni ceux des canalicules biliaires creusés dans l'épaisseur des travées que forment les cellules hépatiques elles-mêmes.

L'observation des bandes de sclérose périlobulaire dans leur zone d'extension, c'est-à-dire au niveau de leurs bords ou de leurs extrémités encore libres, montre très nettement que les îlots qui viennent d'être décrits ne sont pas autre chose, comme l'ont d'ailleurs soutenu Gerhardt, Herxheimer, Charcot et Gombault, Kelsch et Kiener, Ribadeau-Dumas et Lecène, Géraudel, que le résultat des transformations que le processus de sclérose inflige peu à peu au parenchyme lobulaire en réalisant un envahissement progressif.

On voit, en effet, les travées qui confinent au tissu de sclérose disloquées, morcelées, dissociées par un processus complexe qui comprend une distension des capillaires radiés, un envahissement par de nombreux polyblastes et, enfin, une réaction du réticulum qui aboutit peu à peu à la formation de fusées collagènes qui englobent des morceaux de travées hépa-

tiques et les isolent les unes des autres et du reste du parenchyme lobulaire lui-même (fig. 38).

Concomitamment, les cellules hépatiques intéressées par le processus présentent des modifications cytologiques tout à fait caractéristiques, notamment la réduction progressive, puis la perte des mitochondries et des enclaves et arrivent ainsi à prendre l'aspect que nous leur voyons dans les îlots clairs ci-dessus décrits. L'existence de nombreuses formes de passage entre la cellule hépatique à chondriome abondant et la cellule claire entièrement dépourvue de ces différenciations, les continuités substantielles que l'on constate avec la plus grande facilité entre les îlots ou travées clairs et les cellules hépatiques encore non modifiées ou peu modifiées, ne laissent aucun doute sur l'origine, le mode de formation et la signification de ces îlots clairs : ils résultent d'une évolution des cellules hépatiques confinant à la zone d'extension du processus de sclérose.

Comment faut-il interpréter cette évolution ?

S'agit-il d'une régression ou d'une différenciation biliaire ?

Il n'est pas douteux qu'un certain nombre de ces îlots disparaissent lentement, mais cependant d'une façon assez précocce. Englobés dans le tissu de sclérose, isolés de leurs connexions vasculaires, environnés de nombreux polyblastes, les cellules claires, isolées ou en îlots disparaissent par histolyse et phagocytose en faisant place à un tissu cicatriciel de sclérose.

Pour d'autres, l'évolution n'est pas aussi simple. On voit, en effet, les îlots ou travées changer d'aspect : la lumière s'élargit, le nombre des cellules l'entourant augmente; au lieu de trois, quatre cellules autour de la lumière, on en trouve cinq, six, sept. Cette augmentation du nombre des cellules est soulignée par la présence de mitoses. Leur forme change et tend vers une forme cubique. En somme, on relève une tendance à l'évolution vers l'aspect de canaux biliaires. Mais il n'y a là encore qu'une tendance et au soixante-dix-huitième jour de l'évolution du processus (délai extrême de la survie de

nos animaux), il n'est pas possible d'affirmer que cette évolution ait abouti à la formation en nombre appréciable de canaux biliaires authentiques. En tout cas, en effet, les cellules de ces formations ne présentent jamais, dans ces délais, l'aspect typique de cellules biliaires (fig. 39).

De sorte que, si l'on peut admettre que l'on se trouve en présence d'une différenciation de la cellule hépatique en cellule des voies biliaires, on peut dire que cette évolution, dans les limites de nos observations, ne se produit pas.

b) *La zone d'infiltration pigmentaire.* — Les zones d'infiltration pigmentaire siègent avec une prédilection tout à fait remarquable dans les zones centrolobulaires, et c'est à leur niveau qu'à ce stade se concentre la presque totalité des enclaves pigmentaires dont la localisation se trouve, de ce fait, beaucoup plus systématisée que dans le stade précédemment décrit. Dans cette région, il existe des altérations très graves. La veine centrolobulaire présente une paroi épaissie, une lumière étroite et irrégulière, parfois thrombosée partiellement ou en totalité. Autour d'elle, les capillaires radiés sont irrégulièrement dilatés, parfois remplis de globules rouges plus ou moins altérés. Les travées hépatiques sont souvent rompues, disloquées, fragmentées ; les cellules présentent, pour la plupart, des lésions notables et même graves. Elles ont perdu leur chondriome ; le cytoplasme est homogène, parfois vacuolaire et renferme ordinairement des grains de pigment biliaire isolés ou agrégés. Malgré cette infiltration pigmentaire, la plupart des cellules conservent encore d'assez nombreux grains de glycogène. D'énormes cellules de Kupffer mobilisées, globuleuses, chargées de volumineuses masses de pigment vert, encomrent les capillaires sinusoides et s'engagent même dans les masses cellulaires qui thrombosent les veines centrolobulaires. En même temps que ces énormes pigmentophores, on voit de nombreux histiocytes libres moins chargés ou même entièrement libres de pigment, infiltrant cette région en état de réaction particulièrement active. Le

réticulum présente une réaction encore modérée, caractérisée par un début d'épaississement et de tassement des fibres qui deviennent en même temps moins onduleuses, moins fréquemment anastomosées.

c) *La zone sidérophile.* — Située en dehors de la précédente avec laquelle elle se continue insensiblement et qu'elle sépare de la zone de sclérose périlobulaire, elle se caractérise très nettement sur les préparations colorées à l'hématoxyline ferrique par un aspect finement granuleux et une teinte générale noire qui lui vaut son nom. Les méthodes courantes permettent de constater, tout d'abord, un certain nombre de caractères déjà aperçus dans la zone précédente : dilatation des capillaires, multiplication et mobilisation des cellules de Kupffer, fragmentation et dislocation trabéculaire conséquence de ce processus, absence de pigment aussi bien dans les cellules hépatiques que dans les cellules de Kupffer, pas de modifications sensibles du réticulum.

Les cellules hépatiques présentent une forme et des dimensions normales. Elles possèdent un chondriome abondant, uniformément réparti dans tout le cytoplasme et représenté presque exclusivement par des mitochondries auxquelles se mêlent quelques chondriochontes courts et quelques plastes sidérophiles. Le glycogène, qui est peu abondant dans ce foie, se voit cependant, irrégulièrement réparti d'ailleurs, dans les cellules de cette zone qui s'opposent ainsi assez nettement à celles de la zone précédemment décrite. Sauf pour ce qui concerne les travées qui touchent à la zone de sclérose, le réticulum présente ses caractères normaux et n'a pas réagi d'une façon manifeste.

En plus de ces lésions, on trouve, soit en plein lobule, soit dans la zone d'extension des bandes cirrhotiques, des foyers de nécrose focale à divers stades évolutifs, certains d'entre eux sont au stade de cicatrice fibreuse. D'une façon générale, d'ailleurs, ces territoires sont rares, dispersés et de faible étendue.

OBSERVATION XXV

Hépatite par ligature du cholédoque.

Sacrifice au bout de soixante-dix-huit jours.

Chien 22.

a) ETUDE EXPÉRIMENTALE.

Le 1^{er} décembre 1937, on pratique sur cette chienne de 19 kg., sous anesthésie au chloralose, la section du cholédoque entre deux ligatures. Le 2 décembre, l'animal n'urine pas, mais il boit. A partir du 5 décembre, le régime alimentaire du chien opéré redevient normal.

Dans les urines émises le 5 décembre, on trouve des pigments biliaires en faible quantité, mais il n'y existe pas de sels biliaires. Les urines sont de coloration normale, à tel point que l'on se demande si le cholédoque a bien été lié. Les selles sont cependant un peu décolorées et fétides. Le 6 et le 7 décembre, les urines contiennent encore des pigments biliaires, mais pas de sels biliaires. Ceux-ci n'apparaissent dans les urines que le 8 décembre, huit jours après l'opération.

Du 9 au 11 décembre, on refait toutes les épreuves d'exploration du foie. A cette date, l'animal mange sa soupe d'une façon irrégulière et incomplète, et on est obligé d'ajouter du glucose à son alimentation. Chose curieuse, les selles émises le 19 décembre sont d'aspect normal et parfaitement colorées. Elles contiennent de la stercobiline, des traces de bilirubine et pas de biliverdine.

Du 14 au 24 décembre, l'animal se remet à manger et va de mieux en mieux. Les urines sont peu colorées, les selles mouillées et de couleur normale; le poids, qui avait fléchi de 19 à 16 kg. dans les sept jours postérieurs à l'intervention, se maintient à 16 kg. L'animal paraît très vigoureux.

Les 21 et 22 décembre, toutes les épreuves d'exploration fonctionnelle sont renouvelées,

A partir du 23 décembre, l'animal ne mange presque plus rien. Il est alors mis au régime lacté pendant quatre jours. Puis on lui donne à nouveau un régime standard dont il n'absorbe guère plus d'un cinquième. Le 4 janvier 1938, le poids est tombé à 14 kg. Les jours suivants, l'appétit est revenu, et le 12 janvier, le poids est remonté à 14 kg. 700.

Les 12 et 13 janvier, nouvelles séries d'explorations fonctionnelles. A ce moment, l'animal est très vigoureux, mais il présente un magnifique ictère avec coloration jaune des téguments et des muqueuses.

Du 15 au 18 février, on refait une dernière fois toutes les épreuves, le chien paraissant maigrir (12 kg.) et être beaucoup moins en train. Il est sacrifié le 18 février, deux mois après la section du cholédoque. Il est alors très jaune au niveau des muqueuses conjonctivale et buccale ; les oreilles elles-mêmes paraissent jaunes par transparence. Les urines étaient très foncées, très choluriques. Enfin, la température était à 39° 7.

A l'autopsie, le foie paraît très foncé, rouge sombre. Il pèse 500 grammes. La vésicule biliaire est très dilatée et remplie d'un liquide noir. On remarque l'existence d'énormes ganglions noirâtres le long du pédicule biliaire. Les divers autres organes semblent macroscopiquement sains.

Les résultats des diverses séries d'examens biologiques pratiquées avant, puis neuf, vingt, quarante et soixante-quinze jours, après la ligature du cholédoque sont exprimés dans le tableau XVI.

Dans l'observation de ce chien, il faut tout d'abord remarquer que le syndrome ictère a mis un certain temps à se constituer et est resté pendant huit jours du type dissocié, sans élimination de sels biliaires dans les urines.

Par la suite, l'ictère s'est peu à peu intensifié, s'accompagnant d'anorexie partielle et d'un amaigrissement progressif, mais lent, puisque, en plus de deux mois, l'animal, qui avait perdu 3 kg, dans les huit jours consécutifs à l'intervention, n'en a perdu que 4.

Il semble que le sujet ait été sacrifié au moment où la cirrhose biliaire allait se compliquer de lésions infectieuses si l'on en juge par l'apparition de la fièvre et par l'existence d'une forte hyperleucocytose avec polynucléose.

Contrairement à ce qui s'est passé chez le chien 23, les reins ne paraissent pas avoir souffert de la rétention biliaire.

Quant à l'exploration fonctionnelle du foie, on peut faire les remarques suivantes :

Les fonctions d'élimination (Rose bengale) ont été forcément troublées dès le début, et le trouble n'a pas augmenté

TABEAU XVI

1° *Epreuves fonctionnelles*

	Avant	9 jours après	20 jours après	40 jours après	75 jours après
Hypoglycémie	normale	normale			normale
Hyperglycémie	normale	patholog.	patholog.	patholog.	fort. pathol.
Rose bengale	10 2-0	23-16-14	24-18-12	27-24-13	22-18-12

2° *Analyses d'urines*

Quantité d'urines	1750	1053	1200	1000	900
Glucose	0 ‰	0 ‰	0 ‰	0 ‰	0 ‰ + pen. hyperglyc.
Chlorures	6,5	5,4	6,1	7,1	6,8
Pigments biliaires	0	légère prés.	forte prés.	forte prés.	forte prés.
Urobiline	0	fort excès	fort excès	fort excès	léger excès
Sels biliaires	0	légère prés.	forte prés.	forte prés.	forte prés.
Urée	7,4	8,6	10,8	12,5	7,8
Maillard	0,03	0,03	0,04	0,04	0,07
Az. résiduel	0,85	1,75	1,55	2,10	1,95
Ac. am. + Az. H ⁴	0,15	0,20	0,35	0,40	0,40
N. non protéique	4,3	5,75	6,55	8,9	5,6
Acide urique	0,07	0,08	0,07	0,07	0,07
Créatine	0,05	0,10	0,15	0,20	0,10
Créatinine	0,2	0,55	0,60	0,60	0,40
Indican	0	0	0	0	0
Scatol	0	0	0	0	0
Acétone	0	0	0	0	0
Albumine	0	0,07	0,02	0,03	0,06

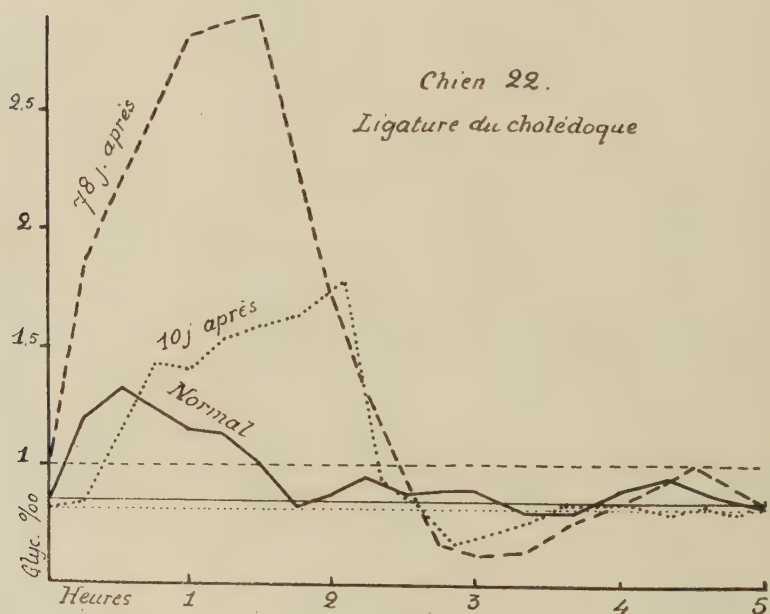
3° Analyses de sang

	Avant	9 jours après	20 jours après	40 jours après	75 jours après
hlore total	2,89 ‰	3,27 ‰	2,85 ‰	3,03 ‰	3,23 ‰
hlore plasmatique ..	3,27	4	3,45	3,64	3,82
hlore globulaire	2,12	2,18	1,96	2,46	2,38
hl. glob.-chl. plasm.	0,65	0,54	0,56	0,67	0,62
holestérol	1	1,2	1,3	1,4	1,5
ipémie	3,2	6,2	6,6	6,4	6,6
ilirubinémie	0	0,045	0,037	0,092	0,073
rée	0,22	0,22	0,23	0,24	0,20
rotéines tot.	78,1	62	69,5	76,7	63,3
érine	40,8	29,9	30,1	38,3	30,7
lobuline	37,3	32,1	39,4	38,4	34,6
érine-globuline	1,09	0,93	0,79	1	0,89
Polypeptides	0,018	0,047	0,045	0,070	0,044
c. am. + Az. H ⁴	0,034	0,032	0,034	0,051	0,051
l. non protéique	0,21	0,30	0,28	0,28	0,25
acide urique	0,009	0,009	0,010	0,009	0,010
réatine	traces	traces	traces	traces	traces
réatinine	0,014	0,012	0,013	0,012	0,015
l. résiduel	0,11	0,20	0,17	0,16	0,16
apport azotémique ..	0,49	0,34	0,38	0,40	0,37
apport NU/NR	0,93	0,51	0,63	0,70	0,58
ibrine	7,3	6,3	5,75	6	3,30
oagul. lame		3 minutes			10 minutes
émoglobine		89 ‰			46 ‰
lobules rouges		4.092.000			3.200.000
lobules blancs		16.740			66.000 (Poly. 85 ‰)
glycogène hépatique .					1,54 ‰
oids du foie					500 gr.

d'intensité par la suite. Le métabolisme des glucides s'est montré progressivement altéré, si on en juge par les épreuves successives de tolérance au glucose qui ont été jusqu'à provoquer de la glucosurie alimentaire en fin d'observation (courbe 16).

Le taux du glycogène hépatique était d'ailleurs très diminué. Cependant, l'hypoglycémie insulinique n'a pas été modifiée.

En ce qui concerne la fonction sanguine, l'animal a perdu près de la moitié de ses globules rouges et de son hémoglobine et le temps de la coagulation s'est progressivement allongé; le taux de la fibrine est tombé de plus de moitié. Tous ces troubles se sont accentués pendant les dernières semaines, l'animal ayant conservé, pendant plus d'un mois, une fonction sanguine presque normale.



COURBE 16

En ce qui concerne le métabolisme des lipides, il s'est produit une ascension immédiate et persistante du taux de la lipémie.

Enfin, en ce qui concerne la fonction protidique, les troubles observés sont ici encore comme chez les chiens précédents très modérés et fragmentaires. On observe une légère diminution du rapport sérine-globuline, une augmentation du taux des polypeptides et de façon peu intense du taux de N résiduel. Mais la valeur de N formol et de N non protéique ne

s'est pas modifiée. Enfin, si le rapport azotémique s'est peu abaissé, le rapport NU/NR a diminué davantage, comme chez le chien précédent.

En définitive, cet animal atteint de cirrhose biliaire, de cholestase pure, a présenté des troubles importants des fonctions d'élimination du foie, de sa fonction sanguine, de sa fonction glucidique, de sa fonction lipidique et plus modérés et parcellaires des fonctions azotées. Réserve faite de ces dernières, l'altération des fonctions hépatiques est à un degré beaucoup plus marqué que chez le chien 23, ce qui s'explique par la durée d'évolution plus prolongée.

b) ETUDE HISTOLOGIQUE.

Les lésions que l'on observe à ce stade présentent, avec celles du stade précédent, des analogies et des différences.

Les analogies résident, tout d'abord, dans la topographie générale des lésions. Celles-ci sont, en somme, les mêmes au point de vue de leur distribution et de la structure des bandes de sclérose, ainsi que de la zone pigmentaire péricentrolobulaire. Il faut noter, toutefois, que dans l'ensemble, le processus est notablement plus avancé; ces bandes sont manifestement plus étendues, plus larges, plus épaisses et les aspects annulaires complets sont devenus presque de règle (fig. 32, 35).

Les différences essentielles portent sur les deux aspects suivants :

1° Augmentation très importante des cellules claires qui doublent et épaississent les bandes de sclérose;

2° Surcharge adipeuse très accentuée et affectant la quasi totalité des cellules de la zone intermédiaire entre la zone à îlots clairs et la zone pigmentaire péricentrolobulaire (fig. 33).

Dans cette zone intermédiaire, caractérisée par la présence d'enclaves adipeuses, on note les aspects suivants :

1° Les cellules possèdent un noyau d'aspect normal, un chondriome abondant, représenté par des mitochondries gra-

nuleuses intensément sidérophiles réparties dans la masse générale du corps cellulaire et dans les travées situées entre les boules de graisse. Ces éléments peuvent être considérés comme normaux ou en surcharge adipeuse simple.

2° D'autres cellules, malgré un noyau d'aspect normal, présentent des modifications profondes du chondriome qui peut être complètement absent, représenté par des mitochondries peu nombreuses, mais encore bien sidérophiles ou constitué par un mélange de rares mitochondries sidérophiles et de grains mitochondriaux grisâtres et à peine colorés. Tous les intermédiaires s'observent dans cette série qui, dans ses formes les plus dégradées, montre, en outre, des altérations nucléaires caractérisées par une diminution considérable de la colorabilité et même par une caryolyse évidente.

3° Il existe, enfin, des cellules assez nombreuses, répondant à la définition des cellules sombres et caractérisées comme d'habitude par un corps cellulaire déformé constitué par une masse homogène de cytoplasma fortement sidérophile où l'on ne reconnaît ni mitochondries, ni noyaux.

Les méthodes de détection du glycogène révèlent une disparition à peu près complète, sinon totale, du glycogène histologiquement décelable.

En résumé, dans ce cas, la ligature du cholédoque s'est accompagnée d'une survie prolongée de l'animal (soixante-dix-huit jours). Au cours de cette période, il s'est constitué dans le foie une cirrhose biliaire de cholostase sans phénomènes inflammatoires.

Cette cirrhose est une cirrhose annulaire périlobulaire très nettement systématisée.

Elle est caractérisée par l'apparition de formations dites néo-canaux biliaires interlobulaires et périlobulaires. Ce processus résulte de la prolifération des canaux biliaires déjà existants et d'une métaplasie des travées hépatiques de la périphérie du lobule. Ce phénomène s'accompagne d'une réac-

tion fibreuse aboutissant à la formation d'images de cirrhose annulaire typique.

En outre, il existe des lésions dégénératives profondes des zones centrolobulaires où l'on observe d'une façon constante des plages plus ou moins étendues de dégénérescence pigmentaire des cellules hépatiques.

Ces lésions majeures ont abouti à la destruction d'une partie notable du parenchyme hépatique dont l'importance est difficile à apprécier, mais que l'on peut évaluer à plus d'un tiers de la masse totale. De plus, il faut tenir compte de l'existence de cellules dégénérées, isolées ou par groupe (cellules sombres, cellules à chondriome absent et de cellules altérées (chondriome réduit ou chondriome hyposidérophile), ce qui augmente incontestablement la quantité de parenchyme détruit.

Enfin, il faut encore noter un fait remarquable, c'est la surcharge adipeuse d'un grand nombre de cellules hépatiques encore conservées et la disparition complète concomitante du glycogène.

III. — CONCLUSIONS

1° L'un de nos chiens présenta après ligature du cholédoque une hépatite suppurée qui amena la mort en dix-neuf jours. Cette éventualité, signalée autrefois par les premiers chercheurs qui ont réalisé des cholostases expérimentales, fut attribuée à un défaut d'asepsie opératoire. Nous ne croyons pas que cette explication soit ici valable, le processus suppuratif étant exclusivement intrahépatique. Il s'est agi d'une angiocholite suppurée avec abcès miliiaires autour des canaux biliaires, dont la lumière communiquait avec la masse abcédée. Il est vraisemblable que l'infection s'est faite par voie ascendante : le cholédoque était probablement avant l'intervention le siège d'un saprophytisme bactérien d'origine intestinale tenu en respect par la sécrétion biliaire continue mais dont les éléments après la réalisation de la cholostase se mirent à pulluler comme dans un milieu de culture.

La coexistence sur le même foie de processus de suppuration interstitielle et de lésions consécutives à la stase biliaire entraîna des désordres graves, dont nous n'avons pas pu examiner tous les aspects, les pièces n'ayant pas été prélevées avant la mort de l'animal. De même, en raison de la rapidité avec laquelle celle-ci survint, nous n'avons pas pu réaliser l'exploration fonctionnelle complète de l'organe. Des renseignements que nous avons recueillis de part et d'autre, il résulte cependant qu'aux graves altérations hépatiques destructives ont correspondu des troubles de toutes les fonctions du foie.

2° Après ligature du cholédoque chez le Chien, le syndrome cholémique ne se constitue que lentement, pour n'atteindre son maximum qu'au bout de plusieurs jours et plus ou moins vite selon l'animal.

Les éléments de la bile n'apparaissent dans les urines que le troisième ou quatrième jour après la résection du canal. Il arrive que les sels biliaires ne commencent à être éliminés que plus tardivement que les pigments et l'urobiline. Le syndrome cholurique peut être ainsi dissocié pendant plusieurs jours. Les selles ne prennent pas l'aspect mastique que l'on observe chez l'homme. Elles ne contiennent pas de biliverdine, mais des traces de bilirubine et de stercobiline. La coloration de la peau est à peine sensible et la jaunisse ne se décèle bien qu'au niveau des conjonctives et des muqueuses. Encore n'est-elle jamais très intense.

Les animaux s'alimentent peu. Ils maigrissent progressivement et rapidement. La survie est variable selon les cas. Le chien 23 (Obs. XXIII) fut sacrifié in extremis au bout de neuf jours pendant lesquels il avait perdu le cinquième de son poids (4 kg. 500). Le chien 29 (Obs. XXIV) au cinquantième jour était encore très vigoureux bien qu'il présentât depuis quelques jours une anorexie presque complète et que son poids fut de 16 kg. au lieu de 21 kg. 500. Le chien 22 (Obs. XXV) fut tué au bout de deux mois; il avait perdu 7 kg. sur 19, dans cet intervalle de temps pendant lequel il ne s'était alimenté que d'une manière irrégulière et incomplète. La survie peut être plus longue.

A l'autopsie, on trouve une vésicule gorgée de bile noire, épaisse, filante, très riche en éléments biliaires concentrés. Le foie est gros, rouge foncé, souvent marbré en damiers, faits de l'alternance de zones sombres et de zones pâles. Le long du pédicule biliaire on note l'existence d'énormes ganglions noirâtres. La rate est généralement volumineuse.

3° La cholostase détermine un type d'insuffisance hépatique différent de celui que nous avons observé après intoxication par le phosphore ou le tétrachlorure de carbone. Tandis que dans ces deux derniers cas, la fonction biliaire ne s'est montrée troublée que lorsque les altérations hépatiques étaient graves, et que même alors elle ne fut que modérément perturbée et seulement de façon passagère dans les hépatites régressives, ici le syndrome de rétention biliaire occupe naturellement la première place. Ce syndrome, d'une part, fut caractérisé par une augmentation très importante de la bilirubinémie qui atteint son acmé au bout de quelques jours et resta ensuite à peu près à ce niveau jusqu'à la fin et d'autre part par une élimination urinaire d'urobiline, de pigments et de sels biliaires en grande quantité. Il est très remarquable que la cholestéromie ne se soit élevée qu'une fois ou deux et encore très légèrement.

Parallèlement à la rétention biliaire se produisit la suppression de la fonction chromagogue. D'emblée l'épreuve du Rose bengale montra une persistance tout à fait anormale du colorant dans les humeurs; et les résultats furent à cet égard du même ordre aussi bien au bout de soixante-quinze jours que dans les jours suivant la ligature du cholédoque.

Ces deux manifestations, rétention biliaire et rétention du Rose bengale, relèvent vraisemblablement du même mécanisme et sont la conséquence directe de l'obstruction des voies d'élimination.

Les troubles des autres fonctions hépatiques n'en sont que la conséquence indirecte et sont liés aux perturbations que produit la stase biliaire dans le foie. Ils sont d'ailleurs beaucoup plus modérés, demandent souvent un certain temps pour apparaître et affectent un caractère progressif.

En ce qui concerne la fonction sucrée, la courbe de tolérance au glucose se montra peu amplifiée au neuvième jour chez deux chiens; mais elle était normale au quinzième jour chez le troisième. Répétée à plusieurs reprises chez le chien 22 (Obs. XXV) qui vécut soixante-dix-huit jours, elle devint de plus en plus pathologique atteignant son maximum à cet égard tout à fait à la fin de l'expérience. La courbe d'hypoglycémie insulinique ne fut trouvée anormale qu'au cinquantième jour chez le chien 29. Quant à la galactosurie provoquée, elle ne fut prolongée et encore peu avant la mort seulement, que chez le chien 12 qui présentait une hépatite aiguë interstitielle suppurée grave.

L'épreuve de la diurèse montra de l'opsiurie chez ce dernier chien au quinzième jour et chez le chien 23, sacrifié au neuvième jour; mais celui-ci présentait une néphrite associée à son hépatite. Chez les deux autres chiens, maintenus en vie cinquante et soixante-dix-huit jours, la même épreuve ne révéla rien d'anormal.

La lipémie s'accrut chez deux chiens. Le taux de cette valeur était double dès le neuvième jour et resta ensuite sensiblement au même niveau chez celui de ces deux animaux qui survécut plus de deux mois. Etant donné la rapidité d'apparition de ce symptôme, il est difficile d'émettre des doutes sur sa signification dans le cas présent, comme nous l'avons fait à propos des deux autres groupes d'expériences. Il faut pourtant noter que cette hyperlipémie ne survint que dans deux cas sur trois.

La fonction sanguine appréciée par la coagulation et la fibrinémie ne fut troublée que très tardivement. Ce n'est, en effet, qu'au bout de deux mois que le taux de la fibrine dans le sérum diminua. Chez les animaux qui survécurent moins de deux mois, il ne fut pas modifié.

Les troubles du métabolisme azoté furent modérés, fragmentaires et souvent progressifs. Dans les urines, on observa une légère élévation de N résiduel, de N formol, de N non protéique. Dans le sang, le taux de N formol s'accrut dans deux cas sur trois et pour l'un de ces deux cas, seulement à partir du quarantième jour. N résiduel ne s'est élevé que dans deux cas sur

trois également, d'une façon d'ailleurs modérée. Seul le taux des polypeptides fut constamment accru chez les trois chiens, et dans des proportions sensiblement analogues allant du simple au double.

Quant au rapport sérine-globuline, qui a constamment diminué, si précocement et d'une manière durable chez les chiens intoxiqués par le phosphore ou le tétrachlorure, il s'est ici beaucoup moins abaissé, sauf chez un chien (Obs. XXIII).

4° Nous reviendrons au chapitre suivant sur les caractères généraux des lésions histologiques observées au niveau du foie après ligature du cholédoque. Nous nous bornerons ici à quelques considérations d'ordre histo-physio-pathologique.

L'obstruction du cholédoque et la rétention de la bile dans les canaux et dans le foie a provoqué tout d'abord des phénomènes d'infiltration conjonctive et de sclérose réactionnelle débutant dans les espaces de Kiernan, puis s'irradiant autour des lobules au point de réaliser finalement un véritable processus de cirrhose annulaire biliaire. Au sein des zones de sclérose ainsi constituées, nous avons bien vu des images ressemblant à ce que certains auteurs ont décrit sous le nom de néo-canaicules biliaires. Mais nous ne croyons pas, comme nous le verrons, qu'il s'agisse là de formations vraiment canaliculaires, et d'ailleurs en serait-il ainsi que fonctionnellement de telles structures ne peuvent avoir de rôle excréteur.

La rétention des éléments de la bile dans le foie aboutit d'autre part à une surcharge pigmentaire surtout marquée au niveau des cellules hépatiques situées autour de la veine centrolobulaire, par le canal de laquelle ces éléments tendent à être déversés peu à peu dans la circulation. Mais ce drainage des constituants de la bile vers le centre du lobule et leur concentration à ce niveau ne s'extériorise pas d'emblée. Au neuvième jour (Obs. XXIII) la surcharge pigmentaire prédomine dans les zones périlobulaires et interlobulaires. Les cellules hépatiques et les cellules de Kupffer chargées de nombreux grains de pigment jaune brun forment des territoires peu étendus qui s'irradient à partir des espaces de Kiernan le long des travées hépa-

tiques périlobulaires et s'infiltrant en général peu profondément dans les parties centrales du lobule. Ce n'est qu'ultérieurement que la surcharge pigmentaire se localise surtout vers la nouvelle voie d'excrétion de la bile qui est devenue la circulation sus-hépatique. Ces faits expliquent que le syndrome d'hyperbilirubinémie et de cholurie n'atteigne pas d'emblée toute son intensité. Il faut un certain temps pour que le transport de la bile dans le foie, renverse pour ainsi dire la vapeur, et ce n'est que peu à peu que le déversement de ses éléments dans le sang s'opère. Au contraire, on conçoit que le Rose bengale brusquement injecté dans la circulation et ne pouvant s'éliminer par le foie dont les voies d'excrétion sont bouchées, séjourne anormalement dans les humeurs, et que sa rétention soit du même ordre de grandeur aussi bien tout de suite après la ligature du cholédoque que soixante-quinze jours après.

La rétention de la bile dans le foie provoque des altérations cellulaires et celles-ci entraînent des troubles secondaires des diverses fonctions hépatiques. Pendant longtemps cependant ces troubles sont moins marqués que dans le cas des agressions toxiques que nous avons précédemment étudiées, mais ils sont progressifs. Les examens histologiques que nous avons pratiqués permettent dans une certaine mesure d'expliquer ces faits.

Chez le chien examiné au bout de neuf jours, nous avons observé deux sortes de plages cellulaires, alternant les unes avec les autres sans systématisation définie : les unes sont constituées de cellules à chondriome normal, les autres sont formées de cellules présentant des degrés divers de l'aspect connu sous le nom de clarification des cellules hépatiques, avec diminution et parfois altération du chondriome et souvent lésions des noyaux. A la lumière des faits observés dans les deux groupes d'expériences précédentes, on peut admettre que ce sont vraisemblablement ces altérations cellulaires qui sont responsables des troubles du métabolisme azoté que nous avons observés chez ce chien et qui furent caractérisés par l'augmentation dans les urines de N résiduel, de N formol, de N non protéique

et dans le sang de N résiduel et des polypeptides, ainsi que par l'inversion du rapport sérine-globuline. Au niveau de ces cellules en clarification on observe, en même temps qu'une surcharge pigmentaire, une diminution du glycogène et une surcharge graisseuse; et ainsi s'explique que la courbe de tolérance au glucose se soit alors montrée anormalement élevée et peut-être aussi que la lipémie soit passée de 3,8 à 7,8. Cependant, tous ces troubles ne furent pas très intenses, notamment en ce qui concerne le métabolisme azoté et dans le sang le taux de N formol et de N non protéique ne furent pas sensiblement accrus. C'est qu'à côté des cellules claires en activité physiologique réduite ou déviée, existaient des plages de cellules sombres, riches en un chondriome normal, et qui étaient peut-être en hyperergie fonctionnelle.

Chez le chien sacrifié au cinquantième jour, la topographie des lésions cellulaires est différente, mais leurs conséquences physiologiques sont du même ordre. On trouve à la périphérie du lobule des bandes de sclérose morcelant les travées hépatiques périlobulaires dont les cellules sont profondément altérées, s'orientant de telle sorte qu'elles donnent des images de pseudocanaux biliaires, et au centre des lobules des cellules bourrées d'enclaves pigmentaires et dépourvues de chondriome. Mais entre ces deux zones se trouve la zone médiolobulaire dont les cellules possèdent un chondriome abondant ne présentant pas d'infiltration graisseuse, mais qui sont cependant pauvres en glycogène. La teneur du foie en glycogène n'était d'ailleurs que de 2 gr. 80 p. 100. Au total, on comprend, dans ces conditions : 1° qu'étant donné l'existence de nombreuses cellules à chondriome normal, les troubles du métabolisme azoté aient été réduits chez ce chien, consistant en une légère augmentation de N résiduel, de N formol, de N non protéique dans les urines; une augmentation modérée de la polypeptidémie et de N formol dans le sang, une diminution peu prononcée du rapport sérine-globuline, cependant que le taux de N résiduel et de N non protéique n'a pas été modifié; 2° qu'en raison de l'appauvrissement du foie en glycogène, la courbe de tolérance au glu-

cose et celle de l'hypoglycémie insulinique aient été nettement pathologiques.

Chez le chien observé au soixante-quinzième jour, la topographie des lésions était la même; mais ces lésions étaient plus prononcées tant à la périphérie qu'au centre des lobules. Dans la zone médiolobulaire, bon nombre de cellules étaient infiltrées de graisse, dépourvues plus ou moins complètement de glycogène et présentaient un chondriome tantôt normal tantôt altéré avec clarification. Aussi les troubles fonctionnels observés à ce moment chez ce chien furent-ils plus intenses que chez le chien précédent ou même chez lui au cinquantième jour. Le taux du glycogène n'était que de 1,64 p. 100 et l'on comprend que de graves troubles de la fonction sucrée aient pu être observés. Le taux de la fibrinémie était très abaissé, ce que nous avons déjà constaté chez des chiens présentant des lésions de dégénérescence étendue. Enfin, le chondriome étant plus altéré, les troubles du métabolisme azoté furent plus marqués chez cet animal que chez le précédent, se révélant par une augmentation assez notable dans les urines de N résiduel, de N formol et de N non protéique et dans le sang par une élévation de la polypeptidémie, de N formol, de N résiduel, un abaissement des rapports azotémique et NU/NR et une diminution du rapport sérine-globuline. Il est curieux cependant de noter que N non protéique du sang n'était pas modifié.

Dans l'ensemble, il existe donc chez les animaux à cholédoque lié, entre les troubles fonctionnels et les lésions histologiques que nous avons observés une certaine concordance, du même ordre que celle que nous avons constatée chez les chiens intoxiqués par le phosphore ou le tétrachlorure de carbone.

Il apparaît en particulier qu'en ce qui concerne la fonction protidique ici aussi les observations faites autorisent à rattacher sa valeur à l'activité et à l'état d'intégrité ou d'altération du chondriome. Les troubles que nous avons observés chez les chiens à cholédoque ligaturé furent à cet égard comparables à ceux que nous avons relevés au bout de plusieurs

mois après l'administration de tétrachlorure de carbone ou de phosphore. Dans les deux cas, ces troubles furent modérés, parcellaires, fragmentaires, intéressant cependant semble-t-il plus électivement la polypeptidémie dans le cas de la cholostase, N résiduel dans celui des hépatites toxiques. Certes le phosphore et le tétrachlorure de carbone sont susceptibles de provoquer des viciations du métabolisme azoté beaucoup plus graves que la rétention biliaire; mais, comme nous l'avons vu, les lésions produites par ces corps sont régressives et après plusieurs mois d'amélioration, ont abouti à des perturbations comparables, en gros, à celles qu'arrive à produire en fin d'évolution l'intoxication hépatique par les éléments de la bile. Il est difficile de dire si les lésions du chondriome présentent alors la même intensité et la même étendue dans les deux cas, ni si elles sont de même nature. A côté du déficit quantitatif, il faut peut-être aussi faire intervenir un trouble qualitatif différent pour ces deux processus. Mais dans l'ensemble le rapprochement entre l'état anatomique du chondriome et l'état physiologique du foie vis-à-vis du métabolisme azoté nous paraît légitime dans un cas comme dans l'autre.

5° Il y a lieu de souligner que l'un de nos chiens en état de cholostase a présenté une glomérulo-néphrite épithéliale aiguë légère. Beaucoup de cellules des tubes contournés étant chargées de pigments biliaires et subissant de ce fait une desquamation partielle ou totale qui peut aller jusqu'à leur expulsion en bloc dans la lumière tubulaire, il y a lieu de penser que les lésions de néphrite ont été produites par l'élimination des éléments de la bile qui ne sont par conséquent pas toujours inoffensifs pour l'épithélium rénal.



TROISIÈME PARTIE

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES
SUR L'EXPLORATION FONCTIONNELLE,
L'ÉVOLUTION DES LÉSIONS
ET L'HISTO-PHYSIO-PATHOLOGIE DU FOIE
AU COURS DES PROCESSUS D'HÉPATITE
RÉALISÉS DANS NOS EXPÉRIENCES

CHAPITRE PREMIER

DE LA VALEUR DES DIVERS TESTS D'EXPLORATION FONCTIONNELLE DU FOIE CHEZ LE CHIEN ATTEINT D'HEPATITE EXPERIMENTALE

De la multitude des résultats que nous avons obtenus au cours des recherches exposées dans les trois chapitres précédents, se dégage une impression d'ensemble sur la valeur des divers tests employés pour explorer le fonctionnement du foie. Il est entendu que les données qui vont suivre ne valent d'ailleurs que pour le Chien et ne pourraient être appliquées à l'Homme qu'après des vérifications cliniques nombreuses.

1° Fonction glucidique.

Nous avons utilisé trois tests pour l'exploration de cette fonction : l'épreuve de la galactosurie provoquée, celle de l'hypoglycémie insulinique et celle de la tolérance au glucose.

a) *L'épreuve de galactosurie provoquée* nous a paru de peu d'intérêt chez le Chien. Elle ne montre une élimination augmentée et prolongée que dans les cas très prononcés de dégénérescence ou de destruction du foie : chien 19 (Obs. I), hépatonéphrite grave par le phosphore; chien 12 (Obs. XXII), hépatite aiguë interstitielle suppurée après ligature du cholédoque. Dans tous les autres cas, cette épreuve ne permet aucune conclusion. Déjà, à l'état normal, ses résultats sont variables d'un animal à l'autre.

b) *L'épreuve d'hypoglycémie insulinique*, si intéressante chez l'Homme, comme nous l'avons montré avec M. le Professeur Aubertin, est peu sensible chez le Chien. Il faut des lésions autrement graves du foie pour voir survenir dans la

courbe les deux modifications caractéristiques : allongement du temps nécessaire à la glycémie pour atteindre son point le plus bas, allure traînante de la ligne de restauration glycémiqne. L'observation nous a montré que ces deux phénomènes ne survenaient, en cas d'insuffisance hépatique, que lorsque le taux du glycogène hépatique était très abaissé : chien 19 (Obs. I), hépatite grave par le phosphore; chien 29 (Obs. XXIV), hépatite par cholostase observée au bout de cinquante jours.

c) *L'épreuve de tolérance au glucose* est beaucoup plus sensible. Nous avons obtenu une hyperglycémie plus prononcée et plus prolongée, non seulement dans les dégénérescences graves du foie, mais aussi dans des cas d'altérations beaucoup moins intenses. C'est donc la meilleure épreuve à utiliser chez le Chien pour explorer la fonction glycogénique du foie. Il est évident cependant qu'il ne s'agit pas là d'un test spécifique et qu'il ne prend de valeur que lorsque son origine hépatique ne fait aucun doute.

2° Fonction biliaire.

Si l'hyperbilirubinémie et la cholurie sont naturellement très prononcées en cas de cholostase, ces symptômes ne sont jamais très intenses ni très durables dans les processus d'hépatite toxique.

Normalement la réaction de H. Van den Bergh ne permet pas de déceler la bilirubine dans le sang chez le Chien. Après intoxication par le phosphore ou le tétrachlorure, cette réaction ne nous a donné un résultat, d'ailleurs faiblement positif, que dans deux ou trois cas d'atteinte grave du foie.

La présence de pigments et de sels biliaires dans les urines n'a pas été observée plus souvent et elle le fut toujours d'une manière peu marquée et passagère.

Le signe le plus sensible de l'atteinte du foie est chez le Chien comme chez l'Homme l'urobilinurie. Mais encore faut-il chez le premier que les lésions hépatiques soient assez importantes pour que ce symptôme apparaisse. Chez les quatre

chiens atteints d'hépatite toxique par le phosphore, il ne fut évident que dans le cas de dégénérescence graisseuse aiguë rapide. Chez deux des trois autres chiens, l'urobilinurie fut à peine perceptible, et tout à fait absente chez le quatrième. Chez les animaux intoxiqués par le tétrachlorure de carbone, ce symptôme apparut aussitôt après l'administration du toxique, mais ne persista que quelques jours.

3° Fonction chromagogue.

Explorée par l'épreuve du Rose bengale, cette fonction se montra supprimée aussitôt après la ligature du cholédoque. Dans les hépatites toxiques par le tétrachlorure de carbone, la rétention du colorant dans le sang fut très anormale, quoique d'une manière beaucoup moins intense que dans le cas de cholostase pendant une huitaine de jours, et encore un peu pathologique pendant le mois suivant. Dans les hépatites toxiques par le phosphore, telles que nous les avons réalisées et observées, l'épreuve fut négative, même dans le cas de dégénérescence graisseuse aiguë mortelle en sept jours et étudié à ce point de vue la veille de la mort.

4° Fonction sanguine.

Explorée par l'étude de la coagulation sanguine et la fibrinémie, cette fonction fut constamment altérée dans les atteintes graves du foie : dégénérescence graisseuse aiguë par le phosphore (chien 19, Obs. I); hépatites toxiques aiguës par le tétrachlorure où le taux de la fibrinémie fut abaissé, pendant une dizaine de jours après l'administration du toxique (chien 26, Obs. V; 24, Obs. VI; 25, Obs. VII; 27, Obs. VIII); cirrhose biliaire à la période terminale par ligature du cholédoque (chien 22, Obs. XXV). Dans les lésions moyennes ou légères par contre, nous n'avons jamais décelé de troubles de la fonction sanguine.

5° Fonction hydrique.

Elle fut étudiée par l'épreuve de la diurèse, confondue d'ailleurs avec celle de la galactosurie. Normalement après

l'absorption de 200 cc. d'eau, le chien élimine dans les deux heures qui suivent plus de 200 cc. d'urine et dans les deux heures consécutives moins de 100 cc. Dans les graves atteintes du foie, même sans néphrite associée, nous avons constaté de l'opsiurie : chien 12 (Obs. XXII), hépatite aiguë suppurée après cholostase; chien 19 (Obs. I) dégénérescence graisseuse rapide du foie après absorption d'huile phosphorée. Mais en dehors de ces deux cas, nous n'avons constaté aucun trouble de la diurèse, même chez les animaux intoxiqués par le tétrachlorure de carbone et observés le lendemain de l'administration du toxique, alors que le foie présentait une nécrose de plus de la moitié de son parenchyme.

6° Fonction lipidique.

Il est très curieux que le taux de la cholestérolémie ne se soit jamais accru chez nos chiens intoxiqués, même dans le cas d'hépatite mortelle. Chez les sujets à cholédoque réséqué, cette valeur ne s'est élevée que très modérément et d'ailleurs de façon inconstante.

Le taux de la lipémie, par contre, a été constamment augmenté. Mais le phénomène prête à discussion car les données à cet égard apparaissent contradictoires. Ainsi chez le chien 19 atteint de dégénérescence graisseuse du foie mortelle en sept jours après administration de phosphore, il était normal. Par contre, il était élevé chez deux des trois autres chiens n'ayant présenté qu'une hépatite modérée à la suite de la même intoxication. Chez les chiens traités par le tétrachlorure de carbone, la lipémie était plus forte au bout de plusieurs mois que dans les jours suivant l'absorption du toxique, alors que les lésions produites par ce dernier ont eu un caractère nettement régressif. Ceci nous a amenés à nous demander si l'augmentation de la lipémie n'avait pas été plus en rapport avec l'inactivité des animaux maintenus des mois à l'attache et convenablement nourris qu'avec l'atteinte de leur foie. Après ligature du cholédoque, cependant, le taux de la lipémie s'éleva précocement mais seulement chez deux chiens sur trois.

En définitive l'accroissement de la teneur du sang en graisses paraît d'interprétation difficile en ce qui concerne sa signification comme test d'exploration fonctionnelle du foie chez le Chien.

7° Fonction protidique.

Une foule de corps fut dosée à cet égard dans le sang et dans les urines, mais quelques-uns seulement nous ont paru intéressants à retenir.

Ainsi les variations du taux de l'acide urique, de la créatine, de la créatinine dans le sang et les urines ne nous ont apporté aucun enseignement significatif dans nos expériences.

Le coefficient de Maillard ne nous parut également d'aucun intérêt en ce qui concerne l'exploration fonctionnelle du foie chez le Chien.

Par contre, N formol, N non protéique et N résiduel furent généralement augmentés dans les urines des chiens présentant des lésions hépatiques graves : dégénérescence aiguë rapide du foie après absorption de phosphore; hépatite aiguë dans les jours suivant l'administration de tétrachlorure (chien 26, Obs. V); période terminale des hépatites par cholestase (chien 23, Obs. XXIII; chien 29, Obs. XXIV). Mais ces symptômes ne s'observèrent pas dans les processus d'intensité plus modérée.

Beaucoup plus intéressantes sont les modifications survenant dans la teneur du sérum sanguin en ses divers composés azotés.

En ce qui concerne les composés azotés non protéiques, nous avons constamment observé dans les hépatites toxiques une élévation souvent très importante de N formol, des polypeptides, de N non protéique, de N résiduel. Toutes ces valeurs se sont notablement élevées pendant les sept à huit jours, de façon plus modérée pendant les trente à quarante jours suivant l'administration du tétrachlorure de carbone. Par la suite, sous l'influence de l'amélioration progressive des lésions hépatiques, le syndrome s'est dissocié, le trouble le plus

durable étant l'augmentation de N résiduel, augmentation qui a persisté de neuf à douze mois dans certains cas. Des faits du même ordre furent constatés chez les chiens intoxiqués par le phosphore, au moins pendant les périodes de cinq et six mois où nous les avons observés. Après ligature du cholédoque, nous avons également constaté l'augmentation de tout ou partie de ces corps azotés non protéiques bien que d'une manière plus parcellaire et aussi, sauf à la période terminale de l'hépatite ainsi réalisée, plus modérée.

L'étude de N non protéique, de N résiduel, des polypeptides et de N formol dans le sang constitue donc un moyen précieux d'investigation pour l'exploration fonctionnelle du foie chez le Chien. Il faut d'ailleurs calculer systématiquement chacune de ces valeurs, car on peut n'observer qu'un syndrome dissocié, l'élévation ne portant que sur deux ou trois d'entre elles. La plus intéressante cependant paraît être N résiduel dans le cas de lésions moyennes ou légères.

Les corps azotés non protéiques s'accroissent également dans le sang sous l'influence de processus de néphrites azotémiques, comme l'ont bien montré expérimentalement chez le Chien E. Aubertin et R. Martinet. Mais dans ce cas, le taux de l'urée sanguine s'élève également, alors qu'il ne se modifie pas ou s'abaisse même dans les hépatites.

Il en résulte que le rapport azotémique et plus encore le rapport NU/NR, conseillé par E. Aubertin comme plus sensible que le premier, s'accroissent dans le cas des néphrites azotémiques et s'abaissent dans le cas des hépatites (Voir graphiques 1, 2, 3, 4). Dans les hépatonéphrites avec néphrites azotémiques, ces rapports s'abaissent ou s'élèvent selon que l'insuffisance hépatique est plus ou moins importante que l'insuffisance rénale. Nous renvoyons pour la discussion de cette question à la thèse de notre ami R. Martinet ainsi qu'aux conclusions du chapitre I de la deuxième partie de ce travail.

Il est enfin un dernier symptôme que fournit l'étude des corps azotés du sang, c'est l'abaissement du rapport sérine-

globuline par diminution du taux de la sérine et augmentation de celui de la globuline. Cet abaissement se produit très rapidement après l'intoxication par le tétrachlorure ou le phosphore, atteint souvent d'emblée son maximum et persiste ainsi pendant des mois malgré l'amélioration progressive des lésions et des autres troubles fonctionnels. Chez nos chiens atteints d'hépatite produite par le tétrachlorure et qui sont ceux que nous avons observés le plus longtemps, ce symptôme disparut chez deux animaux au bout de neuf mois, mais existait encore, quoiqu'atténué, au bout d'un an chez un autre chien. Après la ligature du cholédoque, ce rapport s'abaisse également, mais dans deux cas sur trois, d'une façon plus modérée que dans le cas des hépatites toxiques.

On sait qu'une foule d'auteurs dont on trouvera mention dans le rapport de Lemaire et Varay au Congrès de Vichy, sur l'Insuffisance hépatique (1937), ont également observé la diminution du rapport sérine-globuline avec fréquence chez les hépatiques en clinique humaine. Après intoxication grave par le phosphore, Wallich, chez le Lapin, N. Fiessinger et M^{lle} Gothie, chez le Chien, ont fait des constatations analogues, et Binet et Codounis ont conclu de leurs expériences que le foie a la propriété de faire baisser le taux des globulines du sérum.

Les résultats que nous avons obtenus à cet égard confirment donc ces données. Cependant, N. Fiesinger et M^{lle} Gothie n'ont pas trouvé de modification constante du quotient albumineux après hépatectomie ou fistule d'Eck et il est certain que chez l'Homme des variations de ce quotient peuvent s'observer en dehors de toute lésion du foie.

Nous avouons que l'importance de ce symptôme et surtout la persistance de cette importance chez des animaux dont l'examen histologique du foie ne permet plus de déceler que des lésions peu étendues du chondriome, nous incite à nous demander si ce bouleversement dans la composition protidique des humeurs est bien, dans le cas des intoxications par le

phosphore ou le tétrachlorure, lié exclusivement à la déficience hépatique

Nous rappelons cependant que le rapport sérine-globuline était avant toute expérience extrêmement bas chez le chien 19, qui fit, après administration d'une seule dose de 20 cc d'huile phosphorée, une dégénérescence graisseuse rapide du foie. L'extraordinaire sensibilité hépatique de cet animal semble un argument de poids en faveur du rôle joué par le foie dans la constitution protidique du sérum sanguin.

Quoi qu'il en soit, si tant est que l'abaissement du quotient albumineux relève principalement de l'insuffisance hépatique, il ne semble pouvoir être rattaché, comme les autres troubles du métabolisme azoté, qu'à ces altérations persistantes du chondriome.

Conclusions

Il résulte en définitive des données précédentes que l'épreuve de la galactosurie provoquée, celle de l'hypoglycémie insulinique, celle de la diurèse, le dosage de la bilirubine dans le sang, ne donnent des résultats positifs chez le Chien que dans les cas de lésions extrêmement graves du foie.

L'épreuve de tolérance au glucose, la recherche dans les urines, en dehors des cas de cholostase, des pigments et des sels biliaires et surtout de l'urobiline, le dosage également dans les urines de N formol, de N non protéique et de N résiduel, l'étude de la coagulation sanguine et le dosage de la fibrine dans le sang, l'épreuve du Rose bengale constituent des tests excellents, mais qui exigent déjà des altérations anatomiques assez importantes.

L'augmentation dans le sang des taux de N formol, des polypeptides, de N non protéique et surtout de N résiduel, associée à l'abaissement du rapport azotémique et du rapport NU/NR sont, avec la diminution du quotient albumineux, des signes plus sensibles et plus persistants d'insuffisance fonctionnelle du foie.

A titre d'indication, nous donnons ci-dessous les valeurs moyennes obtenues à l'état normal avant toute expérimentation chez les seize chiens que nous avons utilisés dans nos recherches, les animaux ayant été mis au préalable au régime standard de 300 gr. de pain et 300 gr. de viande par jour et étant à jeun depuis douze heures au moment des examens. Ces valeurs sont susceptibles d'ailleurs de varier dans d'assez larges proportions chez le chien sain.

1° *Epreuves fonctionnelles*

Rose bengale	7.2.0
Galactosurie 1	280,13 ‰
Galactosurie 2	140, 8 ‰
Galactosurie 3	0
Galactosurie 4	0

2° *Analyses d'urines*

Urée	9 ‰
Coeff. Maillard	0,07
Az. résiduel	1,41 ‰
Ac. am. + Az. H ⁴ ..	
(Azote formol)....	0,51 ‰
N. non protéique ..	6,11 ‰

3° *Analyses de sang*

Cholestérol	1,38 ‰
Lipémie	5,2 ‰
Urée	0,29 ‰
Protéines tot.....	63 ‰
Sérine	35,9 ‰
Globuline	28,5 ‰
Sérine-globuline ...	1,44
Polypeptides	0,023 ‰
Ac. am. + Az. H ⁴ ...	
(Azote formol)....	0,053 ‰
N. non protéique...	0,25 ‰
Créatinine	0,014 ‰
Az. résiduel.....	0,11 ‰
Rapport azotémique	0,54
Rapport NU/NR ..	1,16
Fibrine	6 ‰

CHAPITRE II

DES DIVERS TYPES HISTO-PATHOLOGIQUES D'HÉPATITES EXPÉRIMENTALES RÉALISÉES DANS NOS RECHERCHES

Le but de cette étude expérimentale étant la confrontation des troubles fonctionnels et des lésions anatomiques simultanément observés, il a été nécessaire de réaliser des hépatites diverses par leur intensité, leur nature et leur évolution. Pour cela, deux procédés d'agression hépatique ont été utilisés : la ligature du cholédoque, déterminant une attrition permanente du foie, l'administration de toxiques de la cellule hépatique (huile phosphorée, tétrachlorure de carbone) faite de façon discontinue ou momentanée. Choisis parmi les plus maniables, ces moyens de léser électivement le foie sont aussi ceux dont les résultats, objets de recherches plus ou moins complètes, peuvent, du moins grossièrement, être prévus. Aussi la part originale de ce travail dans l'étude des hépatites, portant surtout sur des détails, se trouve-t-elle réduite. Cependant des notions concernant l'évolution de certaines hépatites expérimentales ont pu être précisées et la connaissance de tels faits mérite certainement que l'on s'y attarde.

D'une façon générale, les divers degrés de lésions hépatiques qui ont été observés peuvent être classés selon leur évolution et surtout selon la façon dont a été conduite l'expérimentation en hépatites évolutives, progressives ou régressives et en hépatites de gravités diverses considérées en dehors de toute question d'évolution.

I. — Hépatites de gravités diverses réalisées avec l'huile phosphorée.

Avec l'huile phosphorée, des hépatites de nature et d'intensité variées ont pu être obtenues. Elles ont été étudiées en tant qu'états anatomiques correspondant à des degrés définis d'insuffisance hépatique considérés à un moment donné de leur évolution.

1° Les lésions graves sont représentées par la *dégénérescence graisseuse du foie*. Cet état se retrouve dans le foie du chien 19 sacrifié sept jours après ingestion de 20 cc. d'huile phosphorée. La dégénérescence graisseuse est étendue et prédomine dans la région centrolobulaire et péricentrolobulaire, où les cellules hépatiques sont entièrement ou partiellement dégénérées. A la périphérie des lobules, les cellules hépatiques quoique infiltrées de granulations graisseuses partiellement confluentes sont moins gravement atteintes (fig. 6 et fig. 7).

Le chondriome de ces cellules apparaît sous forme de mitochondries granuleuses, quelques-unes, relativement peu nombreuses, encore bien colorables, d'autres pâles, à peine identifiables, ou de blocs sidérophiles homogènes dans les travées cytoplasmiques qui séparent les enclaves graisseuses (fig. 5).

Dans l'ensemble, le chondriome, du fait de sa répartition dans les travées cytoplasmiques des cellules surchargées de vacuoles adipeuses, du fait aussi de la taille relativement petite des chondriosomes et de leur colorabilité diminuée, apparaît très raréfié.

Le glycogène de ces éléments est très diminué, son abondance est en raison inverse de l'abondance de la graisse. Il se montre sous l'aspect de granulations fines et rares dans les travées cytoplasmiques.

En plus de ces lésions fondamentales, il existe une réaction des cellules de Kupffer, des réactions lympho-conjonctives des espaces de Kiernan, des réactions vasculaires, des altérations des conduits biliaires et du réticulum.

Ces altérations du réticulum offrent un aspect très spécial.

Il s'agit avant tout de lésions dégénératives caractérisées par la raréfaction des fibres et la diminution de leur colorabilité par les techniques argentiques appropriées. Cependant, au voisinage de certains vaisseaux, eux-mêmes siège de lésions d'angéite et centre d'une zone d'infiltration lympho-conjonctive, le réticulum a réagi. On assiste alors à la formation d'images en médaillon, le réticulum hypertrophié entourant régulièrement et à une certaine distance la paroi vasculaire. Il est possible que ces lésions vasculaires aient — à côté des lésions des cellules parenchymateuses — une part dans la déficience fonctionnelle du foie. Il y aurait dans celle-ci un facteur vasculaire et un facteur cellulaire coexistant.

Cette hépatite toxique violente est faite en somme, de dégénérescence graisseuse partielle ou totale des cellules hépatiques, fait prédominant, accompagnée d'altérations considérables du chondriome et des enclaves (glycogène), d'altérations complexes dégénératives et hyperplasiques du réticulum.

2° A l'opposé de cette hépatite graisseuse grave, des *hépatites légères* ont été produites chez trois chiens qui ont subi au total six biopsies du foie.

Le chien 16 présentait un mois et demi après le début d'injections sous-cutanées d'huile phosphorée, des manifestations réactionnelles discrètes : hyperplasie conjonctive nette mais localisée, non systématisée, prédominante au niveau des zones centrolobulaires.

Ces lésions consistent en une assez forte réaction au niveau de nombreux espaces de Kiernan et de zones centrolobulaires avec hyperplasie des fibres collagènes et des fibres précollagènes, infiltration de cellules lympho-conjonctives notamment de plasmazellen. En divers points, on rencontre, avec des localisations variées dans le lobule, des îlots isolés et de petite taille de cellules conjonctives. Les réactions vasculaires existent, mais sont moins nettes que dans le cas de dégénérescence graisseuse grave.

Les cellules hépatiques sont peu touchées, leurs enclaves paraissent intactes, cependant existent des modifications quan-

titatives (raréfaction) et qualitatives (hyposidérophilie, chondriolyse) du chondriome dans les zones avoisinant les foyers de réaction conjonctive.

En somme, hépatite légère faite de manifestations réactionnelles conjonctives autour desquelles s'observent des altérations du chondriome des cellules hépatiques.

3° Chez le chien 18, traité par des injections sous-cutanées d'huile phosphorée, complétées par des ingestions du même toxique, trois biopsies du foie, réalisées à des intervalles variables par rapport aux dates des intoxications, ont montré une hépatite plus légère que la précédente. Cet état particulier du foie est caractérisé par une réaction d'hyperplasie conjonctive modérée, limitée, contingente et par des altérations mitochondriales légères. Des lésions identiques sont associées à une surcharge graisseuse des cellules hépatiques dans la troisième biopsie du foie de ce chien.

Le chien 20, traité par ingestion d'huile phosphorée, a subi deux biopsies qui représentent deux stades différents de ces hépatites légères.

La première biopsie est caractérisée par des réactions conjonctives périvasculaires, la surcharge graisseuse des cellules parenchymateuses et des modifications mitochondriales localisées.

La deuxième biopsie (cinq mois) montre une régression des réactions conjonctives, la persistance de la surcharge adipeuse des lobules et un état spécial du chondriome qui correspond à une clarification généralisée diffuse.

Ces diverses hépatites très graves ou très légères, considérées en dehors du point de vue de leur évolution, réalisent des états définis d'altération du foie d'intensité diverse se traduisant par des troubles fonctionnels.

Cependant, le dernier chien étudié qui a subi deux biopsies hépatiques successives, montre assez bien que ces hépatites sont susceptibles d'amélioration. Mais l'étude de ce caractère régressif de certaines hépatites toxiques fait plus spécialement l'objet du paragraphe suivant.

II. — Hépatites évolutives régressives réalisées par intoxication au tétrachlorure de carbone.

Le tétrachlorure de carbone a été choisi pour cette étude parce qu'il détermine, employé à des doses convenables, une hépatite grave qui régresse par la suite jusqu'à ne laisser au niveau du parenchyme hépatique que des traces légères des lésions initiales.

Le caractère régressif de cette hépatite au tétrachlorure de carbone, ses aspects tardifs, ont été notés par Meyer et Pessoa, Gardner et ses collaborateurs, Lamson et Wing chez le Chien, par Lacquet chez le Rat, Phelps et Hu chez le Cobaye.

Une telle hépatite convient tout spécialement à une étude expérimentale qui se propose de confronter des bilans anatomiques et des bilans fonctionnels.

■
**

Deux jours après l'administration par sonde gastrique de 4 cc. par kilogramme de tétrachlorure de carbone, le foie du chien est le siège de zones de nécrose à topographie péricentrolobulaire, s'irradiant en bandes plus étroites de directions variées. Entre ces territoires règnent des plages de parenchyme moins gravement atteint (fig. 8).

Ces phénomènes de nécrose se caractérisent par la dislocation des travées de Remak, la dégénérescence autolytique des cellules hépatiques chargées éventuellement de graisses ou de pigments.

Les territoires intermédiaires moins gravement atteints sont cependant loin d'être indemnes: des altérations cellulaires (surcharge adipeuse, modifications du chondriome, mitoses normales ou agoniques, diminution du glycogène) témoignent de l'importance de l'hépatite réalisée.

Dans les jours qui suivent (quatrième et cinquième jour), on assiste dans les territoires centrolobulaires nécrosés à la liquidation par autolyse et phagocytose (cellules de Kupffer et polyblastes) des cellules hépatiques dégénérées et à l'installation d'un

processus de cicatrisation consistant en une réaction kupfférienne intense (fig. 14-18) et à l'apparition d'un riche réseau de fibres précollagènes développé au contact du réseau cellulaire. Les veines centrolobulaires encombrées de débris cellulaires sont fréquemment thrombosées. Les zones restées apparemment saines sont le siège d'une réaction de clarification, témoin de la persistance de l'action toxique dans ces régions.

Plus tard (neuvième jour), l'accentuation des processus de cicatrisation réparatrice au niveau des zones antérieurement nécrosées, se traduit par une abondante infiltration lympho-conjonctive et par la multiplication et l'agréation des fibres collagènes ainsi que par un tassement de ces formations aboutissant à la condensation débutante et à la réduction des zones de cicatrice (fig. 19). Il existe, en outre, des remaniements vasculaires importants caractérisés par l'organisation des thromboses des veines centrolobulaires et par le rétablissement de la circulation sous forme de gros capillaires gorgés de sang apparaissant dans les mailles du tissu cicatriciel. Le parenchyme avoisinant les zones de cicatrice présente sur de vastes surfaces des phénomènes de clarification cellulaire avec ou sans altérations dégénératives du chondriome.

Dans les stades suivants (seizième jour-vingt-unième jour) le processus réactionnel antitoxique des zones péricicatricielles est en voie de stabilisation, tandis que la rétraction cicatricielle réduit la surface des zones en voie de réparation, où la condensation et la transformation collagène des fibres se poursuivent et se précisent.

A mesure que les zones cicatricielles se réduisent, les altérations du tissu hépatique voisin, sans se modifier qualitativement, occupent une étendue de moins en moins importante (trentième jour et quarantième jour).

Au bout de soixante-quinze à quatre-vingt-dix jours, les foies des animaux intoxiqués sont remarquables par l'existence de signes de sclérose parcellaire asymétrique, à point de départ péricentrolobulaire. Cette sclérose répond à l'évolution des zones qui ont dégénéré par nécrose dans les premiers stades

de l'intoxication : diminution de l'étendue de ces zones qui s'explique par la rétractilité des tissus, par des phénomènes de résorption avec transformation progressive de la trame pré-collagène en fibres collagènes.

Des altérations mitochondriales persistent dans les cellules des zones avoisinant les bandes de sclérose sur une étendue plus ou moins vaste et variable suivant les lobules (fig. 26).

Les mêmes modifications (blocs de sclérose, altérations du chondriome localisées aux cellules parenchymateuses avoisinant les blocs de sclérose) persistent six mois après l'intoxication.

Plus tardivement encore (huit-dix mois) on assiste à une fragmentation et une réduction des plages conjonctives cicatricielles. Les étoiles fibreuses ont assez souvent conservé leurs formes, mais elles sont en voie de réduction notable et les fusées conjonctives qui en émanent sont étroites et divisées en blocs parfois très réduits. En certains points, la place des blocs de sclérose n'est plus identifiable que par un épaississement et une densité un peu plus grande du reticulum. Les altérations du chondriome des cellules qui entourent les blocs de sclérose existent encore, mais sont qualitativement moins accentuées et localisées dans un petit nombre d'éléments (fig. 17, 21, 27).

Un an après l'atteinte toxique par le tétrachlorure de carbone, le foie des chiens montre encore des traces de l'intoxication. Les foyers de sclérose sont encore visibles nettement. Ils sont cependant diminués d'étendue. Par contre, le chondriome des cellules hépatiques se montre sensiblement amélioré. Les cellules sont richement pourvues de mitochondries granuleuses, régulières et nettes, franchement sidérophiles, même dans les zones entourant les foyers de sclérose (fig. 29, 30).

*
**

L'étude de l'évolution des lésions hépatiques provoquées par administration intra-gastrique de 4 cc. par kilog de poids de tétrachlorure de carbone au Chien conduit à un certain nombre de remarques.

Les lésions initiales provoquées par le toxique, dans les conditions ci-dessus définies, atteignent d'emblée leur maximum. Ce sont des lésions de lyse brutale d'un certain nombre de cellules hépatiques, localisées avec prédilection dans les zones périssushépatiques d'où elles s'irradient diversement dans le lobule. Ces destructions cellulaires atteignent une superficie qui n'est pas éloignée de la moitié ou des deux-tiers des lobules et dont la figure 8 donne une idée précise. Il faut encore noter qu'en plus de ces zones de nécrose, les régions périlobulaires apparemment saines sont elles-mêmes le siège d'altérations des divers constituants morphologiques des cellules.

Dans les jours qui suivent, l'effet de l'intoxication qui a amené la lyse complète des éléments cellulaires des zones de nécrose se fait encore sentir sur les régions périlobulaires qui prennent alors des attitudes réactionnelles antitoxiques nettes.

Mais en même temps que se prolonge l'action toxique, apparaissent des phénomènes de réparation parenchymateuse. Ceux-ci portent à la fois sur les zones de nécrose et sur les cellules hépatiques qui les entourent. Les zones de nécrose sont tout d'abord débarrassées des débris cellulaires par une réaction des cellules de Kupffer et une invasion de polyblastes.

Ensuite, ces mêmes régions sont progressivement réduites par un processus de rétraction des éléments du réticulum hypertrophié. Elles aboutissent à la persistance dans le lobule hépatique de blocs scléreux dont les dimensions minimales sont sans rapport avec l'importance de la destruction initiale qui leur a donné naissance. Plus tard, même, les blocs de sclérose sont eux aussi morcelés, résorbés et assez fréquemment leur place n'est plus marquée que par un épaississement, un tassement du réticulum.

Les cellules hépatiques des zones périlobulaires apparemment saines, montrent surtout des altérations de leur chondriome. Celles-ci persistent fort longtemps et peuvent être décelées plusieurs mois après l'intoxication. Elles se réduisent cependant progressivement, diminuant non pas d'intensité,

mais de nombre et finissent par ne plus affecter que quelques groupes cellulaires. Un an après l'intoxication, le chondriome est lui-même revenu à un état presque identifiable à l'état normal.

Le fait de la régression des lésions hépatiques à un moment donné si importantes, s'il n'est pas absolument nouveau, est cependant digne d'intérêt. Il montre quelles possibilités de rénovation anatomique possède le parenchyme hépatique. L'importance de cette notion paraît avoir été parfois sous-estimée. Plus volontiers, on admet pour expliquer la récupération fonctionnelle de la glande hépatique succédant à une agression toxique ou infectieuse la mise en action d'un processus d'hyperfonctionnement compensateur des parties restées saines ou la notion d'un parenchyme de luxe considérablement abondant.

D'autres fois, on invoque la régression anatomique de lésions légères diverses. Celles-ci le plus souvent d'ordre uniquement cellulaire, comme la clarification, peuvent facilement disparaître. Le retour à l'état normal fait alors aisément comprendre l'amélioration fonctionnelle qui suit ces hépatites.

Dans le cadre strictement limité mais précis qui nous intéresse, il y a vraisemblablement beaucoup plus.

Des lésions de nécrose totale d'au moins la moitié d'un lobule disparaissent au point qu'il est nécessaire d'en connaître l'existence initiale — comme cela a été possible par l'étude de biopsies étagées chez le même chien — pour en déceler sûrement la trace.

Que s'est-il donc passé ?

Les documents histologiques analytiques qui sont réunis aux observations des chiens, la synthèse qui vient d'être ébauchée dans ce chapitre, donnent une idée exacte des faits. Il reste néanmoins à expliquer par quels processus généraux se fait la rénovation hépatique : cicatrisation pure et simple ou régénération véritable.

La cicatrisation rétractile des zones de nécrose initiale est certaine. Il suffit pour s'en rendre compte d'observer les ima-

ges successives (fig. 8 à 13) qui montrent le tassement progressif des régions préalablement déblayées des cadavres cellulaires par la réaction kupfférienne et les polyblastes extravasés. Par voie de conséquence, l'on pourrait s'attendre à trouver une diminution de la superficie des lobules dont la moitié centrale a été nécrosée. Or, cette contraction des lobules n'est pas évidente. Elle est sans doute en grande partie compensée par des phénomènes d'hypertrophie des cellules hépatiques particulièrement nets au cours des processus de clarification. Mais il y a vraisemblablement d'autres facteurs qui interviennent.

Existe-t-il à proprement parler régénération hépatique ?

L'existence de la régénération hépatique a été prouvée après hépatectomie partielle par Mann et ses collaborateurs, par Fishback, mais sa réalité au cours des lésions destructives des lobules est loin d'être démontrée.

Un argument histologique important en faveur de l'existence de cette régénération est la présence d'images de division cellulaire dans les cellules hépatiques. En réalité, ces images ne sont retrouvées que dans les premiers jours de l'intoxication. Elles siègent au contact même des zones de nécrose et leur aspect histologique n'est pas toujours celui d'une mitose normale.

Ces caractères ont pu faire contester la part que prennent ces cinèses dans la régénération hépatique et les faire considérer comme des phénomènes prémonitoires de la mort cellulaire ou comme la manifestation au niveau du foie de l'action caryoclasique du toxique utilisé.

Toutefois, il faut noter que parmi les images de division cellulaire indirecte — les images de division directe étant exceptionnelles — certaines seulement sont agoniques.

Le processus de régénération paraît bien exister et a été admis par de nombreux auteurs au cours de l'intoxication phosphorée (Ziegler et Obolonsky ; Oppel ; Clara) et de l'intoxication tétrachlorée (Lacquet).

Il se manifeste plus intensément dans les jours qui suivent

l'intoxication et au contact des zones de nécrose. Il diminue par la suite rapidement d'intensité et n'est plus représenté que par de très rares images histologiques. Peut-être d'ailleurs, ne s'épuise-t-il pas entièrement et se manifeste-t-il de façon discrète et difficile à déceler.

Ce pouvoir régénérateur du foie est d'ailleurs loin de rester intact quand des agressions successives viennent léser l'organe.

Chez un des animaux utilisés dans ce travail, l'intoxication a été renouvelée à plusieurs reprises. L'animal a été laissé ensuite au repos pendant huit mois. Son foie, examiné à nouveau pour la troisième fois, vingt-trois mois après la première intoxication et huit mois après la dernière, a montré des lésions de sclérose et des altérations mitochondriales plus nombreuses, plus étendues et souvent plus graves que celles des chiens intoxiqués depuis un temps égal, mais ayant reçu une intoxication de courte durée. Il existe chez cet animal des traces aggravées des intoxications répétées se maintenant après huit mois (fig. 34).

La multiplicité des atteintes hépatiques épuise le pouvoir de régénération, ce qui coïncide avec le fait que des cirrhoses comparables à la cirrhose de Laënnec ont pu être réalisées par des intoxications longtemps répétées.

Quoi qu'il en soit, un fait subsiste : un foie considérablement altéré dans la moitié de ses cellules parenchymateuses peut avec le temps et si une nouvelle intoxication n'intervient pas, retrouver une image histologique à peu près normale.

III. — Hépatites évolutives progressives réalisées par la ligature du cholédoque.

La ligature du cholédoque, chez le Chien, comme d'ailleurs chez d'autres animaux — se complique parfois d'infection biliaire, de lésions suppuratives du foie.

Une telle éventualité, fréquemment observée par les premiers expérimentateurs, l'est à la vérité rarement depuis que sont pratiquées des opérations aseptiques.

Elle s'est trouvée réalisée chez un de nos animaux. Ainsi s'est constituée une hépatite interstitielle aiguë suppurée dont l'évolution a provoqué la destruction complète d'une partie importante du parenchyme hépatique, la moitié environ. Ce type d'hépatite, un peu à part dans la ligature du cholédoque, mérite néanmoins d'être conservé.

Les chiens qui ont évolué sans qu'intervienne une infection surajoutée du parenchyme hépatique, n'ont pas été envisagés en vue de l'étude des lésions précoces de la cholostase expérimentale. Au contraire, leur observation a été poursuivie aussi longtemps que possible et l'animal a été sacrifié au moment où l'évolution fatale semblait être imminente. Aussi les tableaux histologiques qu'il a été donné d'observer sont-ils quelque peu dissemblables entre eux.

Des lésions de clarification étendues, diffuses et profondes, ont prédominé dans le foie d'un animal sacrifié neuf jours après la ligature du cholédoque. A ce stade les processus de cirrhose n'avaient pas encore débuté et dans l'ensemble, les phénomènes d'irritation réactionnelle du foie prédominaient sur les lésions authentiquement dégénératives (fig. 36 et 37).

Chez des chiens ayant évolué plus longtemps, cinquante et soixante-quinze jours, se sont trouvées réalisées des lésions de cirrhose biliaire de cholostase, sans phénomènes inflammatoires, cirrhose annulaire, périlobulaire très nettement systématisée. On peut distinguer dans un lobule de ces foies la topographie générale suivante (fig. 32).

A la périphérie du lobule, des bandes de sclérose d'épaisseur variable, mais importantes et s'élargissant au niveau des espaces de Kiernan à partir desquels elles s'irradient. Au soixante-quinzième jour, ces bandes sont plus étendues, plus larges, plus épaisses et les aspects de cirrhose annulaire sont devenus presque la règle.

Au centre du lobule, une zone d'infiltration pigmentaire biliaire entourant irrégulièrement la veine centro-lobulaire.

Entre ces deux territoires extrêmes, se placent deux plages de parenchyme hépatique d'étendue variable qui se continuent

l'une avec l'autre et qui confinent, l'externe à la zone de sclérose périlobulaire, l'interne à la zone d'infiltration pigmentaire péricentrolobulaire. Dans la première, les lésions mitochondriales, dans la seconde, la dégénérescence graisseuse sont plus accentuées au stade de soixante-quinze jours qu'au stade de cinquante jours (fig. 33, 34, 35).

De tels aspects ne sont pas très différents de ceux qui ont été décrits par les auteurs qui ont étudié l'anatomie pathologique de la ligature expérimentale du cholédoque. Il est cependant un point sur lequel il faut insister.

Les zones de sclérose périlobulaire sont constituées de tissu conjonctif complexe, de vaisseaux, de canaux biliaires dont les parois sont plus ou moins altérées et de très nombreux amas cellulaires que les auteurs ont appelé des noms les plus variables (néo-canalicules biliaires, pseudo-canalicules biliaires) et auxquels ils ont attribué des origines diverses, hépatique, biliaire ou mixte.

En réalité, de telles formations, aux stades tardifs de la cholestase expérimentale où elles ont été observées, ne possèdent ni les caractères cytologiques des canaux biliaires authentiques, ni ceux des canalicules biliaires creusés dans l'épaisseur des travées de Remak. Ils diffèrent, en particulier des canaux biliaires par leur lumière irrégulière et le petit nombre de cellules qui la bordent. Celles-ci se caractérisent par leur aspect clair, ne contiennent pas d'enclaves (graisse) et sont dépourvues de chondriome.

L'observation des bandes de sclérose dans leur zone périphérique d'extension, au niveau de leurs bords ou de leurs extrémités libres, montre très nettement que ces îlots de cellules à disposition pseudo-canalairé résultent de la transformation des cellules hépatiques par le processus de sclérose. Celles-ci, déjà altérées par le processus toxique, sont morcelées par la prolifération conjonctive et le reticulum hyperplasié. Elles perdent leur orientation régulière en travées, se trouvent réunies par groupes de quatre à cinq éléments encerclés par la sclérose. Dès lors, l'élargissement irrégulier des canalicules

biliaires intercellulaires, la réduction progressive des mitochondries et des enclaves transforment les îlots de cellules hépatiques entièrement dépourvues de différenciations cytoplasmiques en images pseudo-canaliculaires. En aucune façon, cependant, cette différenciation de la cellule hépatique ne conduit à une transformation en cellule biliaire dont les attributs cytologiques sont très différents (fig. 38, 39).

Il est vraisemblable que dans la cholostase expérimentale existent des images de prolifération authentique des canaux biliaires interlobulaires. Ces images sont observées dans les stades précoces de la ligature du cholédoque et ont été décrites par de nombreux auteurs.

Dans les stades tardifs qui ont été étudiés ici, la prolifération biliaire n'a pas été décelée et seule la transformation des cellules hépatiques morcelées par la sclérose en pseudo-canaicules biliaires a pu être identifiée de façon certaine.

CHAPITRE III

DES TESTS HISTOLOGIQUES D'INTÉGRITÉ DU FOIE

1. L'étude des hépatites expérimentales dans leur évolution conduit, du point de vue anatomique comme du point de vue biologique, à grouper ces états, quel que soit le mode d'agression employé, en hépatites s'aggravant progressivement et en hépatites capables de régresser, après une période aiguë, et de guérir.

2. D'autre part, considérées du point de vue clinique et fonctionnel, ces diverses hépatites peuvent être classées, quel que soit le mode d'agression employé, en hépatites légères ou moyennes, et en hépatites graves.

3. Cette double série d'hépatites met en œuvre des processus histologiques divers qui sont des processus dégénératifs, suivis ou non de processus de cicatrisation et de restauration. Ces derniers s'observent à la suite d'une agression unique, même grave, mais non mortelle. Par contre, autant que l'on peut en juger d'après l'histoire du chien n° 15 intoxiqué à plusieurs reprises par le tétrachlorure de carbone, des agressions répétées, même à des intervalles assez éloignés, semblent, sinon cumuler leurs effets, du moins ralentir dans une mesure appréciable le pouvoir de restauration hépatique.

4. Les processus en rapport avec la dégénération des cellules hépatiques ont été étudiés déjà analytiquement et dans leur répartition ; ils peuvent varier en qualité selon les diverses hépatites et en intensité suivant la gravité de l'atteinte au moment considéré.

Ils sont caractérisés par des modifications des cellules hépatiques et des autres constituants du lobule.

3. Ces diverses réactions évoluent dans le même sens, au cours de l'évolution des hépatites expérimentales. Leur diffusion, leur intensité indiquent dans une certaine mesure et en gros la gravité de l'atteinte anatomique de l'organe, mais elles comportent une hiérarchie tant par leur importance présumée du point de vue histo-physiologique propre que par les bases qu'elles peuvent fournir dans l'appréciation morphologique du trouble réalisé.

A) Les réactions du tissu de soutien

Les réactions du tissu de soutien sont d'apparition secondaire et sont précédées de l'atteinte des cellules hépatiques elles-mêmes. Elles retentissent sans doute sur le fonctionnement général de l'organe, mais dans des conditions et dans des proportions qu'il est difficile d'apprécier. Leur évolution, aussi bien dans les hépatites progressivement aggravées que dans les hépatites évoluant vers la régression et la guérison, montre que ces réactions sont surtout des témoins du déficit hépatique plutôt que des agents de ce déficit lui-même.

B) Les lésions vasculaires.

Les conditions circulatoires ont certes une grande importance dans la physiologie hépatique. D'autre part, on sait combien le système vasculaire du foie est sensible aux agents toxiques engendrant les hépatites. Certaines de ces réactions, telles que la dilatation et la stase capillaire sont d'apparition précoce, s'observent au cours d'atteintes mêmes légères et indiquent avec une grande sensibilité l'existence de ces atteintes. Cependant, on ne peut faire fond exclusivement sur ce signe, en raison même de sa sensibilité et de sa précocité, pour apprécier la gravité de l'agression et la valeur histologique générale de l'organe.

Plus importantes à considérer sont les lésions vasculaires et périvasculaires que l'on rencontre au niveau des vaisseaux de moyen calibre, notamment au niveau des veines portes et des veines sus-hépatiques. Elles sont souvent assez importantes pour supprimer fonctionnellement par thrombose des segments importants de ces troncs vasculaires. De tels désordres ont certainement un retentissement notable sur la physiologie de l'organe et leur constatation justifie, du point de vue histologique, les plus sérieuses réserves.

Néanmoins, il ne faut pas oublier l'existence de voies de dérivation susceptibles de parer aux obstacles ainsi réalisés et de créer, pour les cellules hépatiques, des territoires correspondants, des conditions sinon satisfaisantes, du moins à peu près suffisantes de fonctionnement.

C) Les lésions des cellules hépatiques.

Quelle que soit la solidarité physiologique des divers constituants du parenchyme du foie, il est évident que les cellules hépatiques en constituent les éléments fonctionnellement les plus importants. Au cours des agressions diverses qui atteignent l'organe, ce sont elles qui réagissent les premières. C'est de leur conservation ou de leur régénération que dépend l'avenir du foie. C'est à leur intégrité même qu'est lié d'abord et surtout le fonctionnement de l'organe. On conçoit, dès lors, l'importance primordiale qui s'attache à l'étude précise des variations structurales qui se produisent dans la cellule hépatique soumise aux processus d'agression morbide toxiques ou autres.

a) ASPECT NOYAU.

Parmi les diverses modifications que l'on observe dans ces circonstances, on ne peut faire état, en pratique, qu'avec quelque réserve, des *modifications présentées par les noyaux*. Sans doute, les altérations dégénératives de ces organites : caryolyse, pycnose, karyorrhexis, mitonécrose, etc., sont-elles d'une observation facile? Sans doute, traduisent-elles la mort de la

cellule et, à ce titre, sont-elles tout à fait significatives. Mais ici, comme ailleurs, ces altérations sont secondaires, tardives. Ce sont des modifications cadavériques se manifestant au niveau d'éléments ayant déjà, depuis un temps plus ou moins long, perdu la vie. Autrement dit, une cellule peut être morte et conserver cependant un noyau apparemment intact.

C'est donc à d'autres critères qu'il y a lieu de s'adresser.

Au niveau de la cellule hépatique en particulier, ces critères morphologiques sont de deux ordres essentiellement : l'état des enclaves, l'état du chondriome.

b) ETAT DES ENCLAVES.

Nous nous sommes déjà expliqués sur l'état des enclaves. Nous y reviendrons plus loin.

Disons seulement qu'en ce qui concerne le glycogène, son étude par les moyens histologiques nous a donné, contrairement à ce que nous avions pensé initialement, des résultats sensiblement du même ordre que les méthodes de dosage chimique.

L'étude des graisses donne des renseignements d'interprétation difficile. Sans doute la dégénérescence graisseuse de la cellule hépatique est-elle un signe précis de la ruine des fonctions hépatiques. Mais que faut-il penser de la simple surcharge adipeuse ? A quel moment peut-elle être considérée comme pathologique ? Autant de questions auxquelles on ne saurait apporter de réponses précises et qui montrent combien il est souvent difficile de tirer de l'état des enclaves des renseignements utiles concernant la valeur fonctionnelle des cellules hépatiques.

c) L'ASPECT GÉNÉRAL DU CYTOPLASME.

Si on s'entend pour admettre que les *cellules sombres* sont des éléments sénescents ou irrémédiablement dégénérés, il faut bien avouer que ces formes sont, en général, peu fréquentes. Personnellement, nous les avons rencontrées au cours de nos recherches, mais elles nous ont toujours paru rares et, de ce fait, il nous a semblé difficile de fonder sur leur existence, leur abondance et leur répartition un diagnostic raisonnable de l'état du foie correspondant.

Des considérations du même ordre s'appliquent aux *cellules dites en clarification*.

Tous les auteurs s'accordent pour attribuer à ces cellules la signification d'éléments non seulement vivants, mais encore en état d'hyperergie fonctionnelle, en réaction avec l'agression toxique. Mais l'observation montre que les cellules clarifiées n'ont pas toutes la même structure, ni la même signification. Certaines d'entre elles présentent, notamment au niveau de leur chondriome, des modifications telles (raréfaction du chondriome, hyposidérophilie, lyse mitochondriale, etc...) que leur intégrité anatomique reste douteuse et leur activité fonctionnelle hypothétique. De plus, il est certain, comme le montre l'existence de figures de transition, que la clarification peut être le début d'une dégénérescence cellulaire. Ces faits montrent la nécessité absolue qu'il y a d'amplifier les renseignements que fournissent à ce sujet les méthodes histologiques courantes, par des procédés d'investigation cytologiques plus précis, notamment par l'étude du chondriome.

d) CHONDRIOME.

On sait que le chondriome est un des constituants fondamentaux de la cellule et on sait quel énorme développement il prend au niveau de la cellule hépatique. Ce développement est en rapport avec les phénomènes métaboliques particulièrement intenses dont cette cellule est le siège et, d'autre part, avec le rôle de catalyseurs figurés que l'on attribue aujourd'hui couramment aux chondriosomes.

On doit donc, *à priori*, supposer que le chondriome est influencé qualitativement et quantitativement par l'état fonctionnel de la cellule hépatique et que, inversement, ses variations peuvent permettre de tirer des conclusions valables de l'état anatomique et fonctionnel des cellules hépatiques.

Nous avons rappelé antérieurement les observations de Noël et de ses élèves dans leurs travaux sur la cellule hépatique.

Les conclusions de Noël sur les variations morphologiques du chondriome de la cellule hépatique à l'état normal et dans

diverses conditions du fonctionnement sont actuellement classiques. Nous avons pu nous rendre compte, par quelques examens de foies de chiens normaux et à jeun depuis douze à dix-huit heures, qu'elles sont en gros valables pour cette espèce.

Malheureusement, cette formule de l'état morphologique du chondriome suivant les diverses régions du lobule, ne vaut que pour les animaux normaux. Les conditions pathologiques réalisées dans nos expériences qui aboutissent à des hépatites de gravités diverses, mais toujours notables, sont telles qu'il serait vain de chercher à retrouver le schéma général donné par Noël.

Mais les observations des divers auteurs, que nous avons rapportées en leur temps, ont montré l'existence d'altérations quantitatives et qualitatives du chondriome des cellules du foie atteint d'un processus toxique.

Nous ne reviendrons pas ici sur ces altérations que nous avons décrites. Grâce aux méthodes dont on dispose actuellement, on peut les observer avec toute la précision désirable. Mais si l'altération du chondriome constitue un témoin assez fidèle et constant du déficit cellulaire, elle ne nous renseigne que très imparfaitement sur le degré même de ce déficit.

En outre, dans ces foies atteints d'hépatite, les lésions sont fatalement parcellaires. Il y a des cellules qui paraissent avoir échappé au processus dégénératif et qui, en particulier, possèdent un chondriome abondant. Mais, dans ce cas, les chondriosomes affectent une forme uniformément granuleuse, ce qui, d'après les conceptions de Noël, répondrait à une forme d'hyperactivité fonctionnelle du chondriome.

Enfin, quelles que soient les lésions observées dans une hépatite donnée, il faut bien savoir que ces lésions sont non seulement parcellaires et rapidement asymétriques, mais surtout il faut se souvenir qu'elles frappent inégalement le foie même s'il s'agit de lobules très voisins.

L'étude des hépatites par le tétrachlorure de carbone qu'évoluent, comme on l'a vu, vers la restauration et la guéri-

son, montre que l'état du chondriome est un bon test de l'amélioration réalisée. Dans ces cas, l'image du chondriome finit par redevenir normale en très grande partie.

*
**

Les variations du chondriome paraissent constituer un bon moyen pour apprécier l'état anatomique d'une cellule. Elles seront étudiées avantageusement non pas d'une façon isolée, mais en accord avec les autres manifestations réactionnelles: cellules sombres, clarification, réticulose, lésions vasculaires, etc...

De la confrontation de ces diverses données résultera un schéma anatomique défini. Celui-ci affirmera l'existence ou non de processus pathologiques. Dans une certaine mesure et notamment dans les cas extrêmes, il pourra apporter des précisions quantitatives et des données concernant la marche évolutive des lésions. Mais l'existence des zones conservées, en état d'hyperactivité fonctionnelle, l'incertitude dans laquelle nous nous trouvons d'apprécier par des tests morphologiques la valeur réelle de formes cellulaires nombreuses et diverses, conduisent à étayer ces données par des observations d'ordre clinique et d'ordre biologique.

CHAPITRE IV

CONSIDERATIONS GENERALES SUR L'HISTO-PHYSIO-PATHOLOGIE DU FOIE

Rattacher tel trouble fonctionnel à telle lésion histologique n'est pas chose aisée. Si le microscope permet d'observer de menus détails dans les modifications structurales des tissus et de leurs cellules, il ne permet pas toujours d'obtenir une notion précise de l'importance relative des éléments sains et des éléments malades, alors que l'exploration physiologique donne un résultat global. Par ailleurs, tout changement dans la morphologie des éléments anatomiques n'implique pas forcément qu'ils sont en état d'insuffisance. Leur activité peut être accrue ou déviée. Enfin et surtout, il faut se garder de considérer la cellule hépatique du point de vue biologique comme une unité isolée. Le jeu de la fonction biliaire par exemple nécessite non seulement une continuité dans les voies biliaires intralobulaires, extralobulaires et extrahépatiques, mais aussi une intégrité anatomique et biologique des laboratoires cellulaires chargés d'élaborer ou de résorber les éléments de la bile; et par conséquent également une irrigation suffisante pour apporter ces derniers à ces laboratoires et d'une manière générale permettre à ceux-ci de fonctionner activement.

Il ne faut pas demander à la confrontation des lésions histologiques et des troubles fonctionnels des juxtapositions trop rigoureuses. Tout au plus, peut-on espérer par une analyse attentive des faits rapprocher certaines dispositions morphologiques de certains symptômes observés cliniquement et conclure ainsi au rôle prédominant de telle formation donnée dans telle ou telle fonction.

Nous envisageons le problème tout d'abord selon le plan physiologique nous réservant de revenir ensuite, autant que possible sans tomber dans des redites sur certains points particuliers d'ordre anatomique.

- a) Du point de vue physiologique, nous analyserons les renseignements que nous avons pu recueillir au cours de nos expériences en ce qui concerne les fonctions hépatiques que nous avons explorées régulièrement chez chacun de nos animaux.**

1° FONCTION SANGUINE

Nous n'avons constaté l'abaissement de la fibrinémie et des troubles de la coagulation que dans des cas d'altérations graves, étendues sur de vastes zones et atteignant tous les éléments de la cellule hépatique : chien 26 (Obs. V); chien 19 (Obs. I); chien 12 (Obs. XXII) : dégénérescence ou surcharge graisseuse; diminution du glycogène; disparition ou raréfaction du chondriome avec lésions plus ou moins accentuées : chondriolyse, hyposidérophilie, fusion en masses sidérophiles homogènes, cellules sombres; atteintes nucléaires : fragmentation, pycnose, dégénérescence atrophique. A ces lésions cellulaires s'associent des phénomènes d'angéite et de périangéite, de réactions conjonctives inflammatoires et d'altérations canaliculaires. En bref, les troubles de la fonction sanguine ne sont apparus que dans les cas où il existait des lésions graves et étendues de tous les éléments du foie; et nous ne saurions, dans un tableau aussi complexe, localiser l'origine de ces troubles.

2° FONCTION AQUEUSE

L'opsiurie révélée par l'épreuve de la diurèse ne fut également constatée que dans les cas d'hépatite dégénérative intense (chien 19, Obs. I ; chien 12, Obs. XXII); et nous ne pouvons par conséquent apporter sur sa cause plus de renseignements que sur celle des perturbations de la fonction sanguine.

3° FONCTION BILIAIRE

Le chien ne paraît pas un animal de choix pour l'étude des troubles de la fonction biliaire. Normalement le taux de la bilirubinémie est chez cet animal trop bas pour que les réactions classiques de H. Van den Bergh puissent permettre de le mesurer; et, sauf dans le cas bien entendu de résection du cholédoque, il faut créer des lésions importantes du foie pour voir ce taux s'élever au point d'obtenir une réaction positive et provoquer l'apparition de la cholurie.

Si nous considérons tout d'abord le cas des chiens intoxiqués par le tétrachlorure de carbone ou le phosphore, il est très remarquable que nous n'ayons constaté de syndrome cholémique, encore bien léger, que chez trois chiens : les chiens 26, (Obs. V) et 24 (Obs. VI) qui avaient reçu deux à quatre jours auparavant dans l'estomac du tétrachlorure de carbone à la dose de 4 cc. par kg., et chez le chien 19 (Obs. I) qui fit une dégénérescence graisseuse du foie mortelle en sept jours, après absorption d'huile phosphorée au millième.

Les deux chiens intoxiqués par le tétrachlorure présentaient alors au niveau de leur foie des zones de nécrose intéressant près de la moitié des lobules avec dislocation et fragmentation des travées de Remak. On peut dès lors penser que l'ébauche de syndrome cholémique qu'ils constituèrent rentre dans le cadre de ce que Fiessinger appelle des ictères par éfraction, la cholémie n'étant modérée que parce que l'autre moitié des lobules continuait à assurer l'excrétion biliaire.

Mais chez le chien 19, il n'existait aucune dislocation des travées. Par conséquent, la rétention de bile ne peut s'expliquer par le même mécanisme. Le foie de ce chien présentait, il est vrai, de violentes réactions inflammatoires du tissu interstitiel, notamment au niveau des espaces de Kiernan, avec altérations des conduits biliaires dont beaucoup avaient disparu ou ne possédaient plus qu'une lumière étroite ou collabée. On peut donc se demander si ces lésions n'ont pas suffi à provoquer une légère cholostase. Mais l'examen histologique ne

permet pas de dire si le nombre des canaux obstrués est suffisant pour réaliser une stase fonctionnellement décelable. Il ne montre pas d'ailleurs de surcharge pigmentaire cellulaire en rapport avec cette hypothèse. Enfin, nous verrons plus loin que chez ce chien le Rose bengale fut normalement éliminé, ce qui implique une perméabilité des voies d'excrétion encore importante. Aussi bien, nous paraît-il plus logique de penser que la cholémie a résulté dans ce cas beaucoup plus d'un trouble de l'activité cellulaire, forcément très réduite du fait de la dégénérescence graisseuse, que d'une cholostase par angiocholite inflammatoire. Et ceci prouve qu'il faut se garder de se fier exclusivement à des conceptions purement mécanistes quand on veut expliquer la pathogénie des ictères par hépatite.

L'étude des lésions produites au niveau du foie par la ligature du cholédoque à divers stades de l'évolution du processus nous a permis de nous rendre compte de la façon dont la bile est déviée vers la circulation générale. Dans les premiers jours, la bile stagne dans les canaux extralobulaires et périlobulaires, déterminant là des réactions inflammatoires qui aboutissent ultérieurement à la constitution d'une véritable cirrhose biliaire annulaire. Mais entre temps, la surcharge pigmentaire des cellules de la périphérie des lobules se liquide, tandis que les éléments de la bile sont peu à peu dirigés vers l'autre voie d'excrétion du lobule, la veine centrolobulaire, et avant d'être déversés dans la lumière de celle-ci sont stockés dans les cellules avoisinantes. La circulation biliaire est ainsi intervertie, ce qui ne va pas sans produire au passage à la longue dans les zones médiolobulaires et plus encore lors de la stagnation dans les zones centrolobulaires, des altérations d'autant plus importantes que le processus dure plus longtemps.

4° FONCTION CHROMAGOGUE

C'est chez les chiens à canal cholédoque lié que le Rose bengale fut retenu dans le sang de la manière la plus intense et la plus prolongée. Comme cette rétention fut d'emblée maxima, aussitôt après la résection du canal, et ne se modifia pas

par la suite, on peut admettre que l'obstruction des voies biliaires a entraîné *ipso facto* la suppression de la fonction chromagogue.

Chez les chiens intoxiqués par le tétrachlorure de carbone administré per os à la dose de 4 cc. par kg., nous avons observé aussi une rétention anormale du Rose bengale dans le sang, surtout pendant les huit à dix jours suivant l'intoxication. Or, les examens histologiques montrèrent pendant cette période une dislocation, une fragmentation des travées de Remak avec histolyse dans le tiers ou la moitié centrale des lobules hépatiques. Seuls les deux tiers ou la moitié périphérique de ces derniers étaient donc capables d'éliminer le colorant. De fait, les taux de concentration du Rose bengale dans le sang chez ces chiens examinés quatre ou cinq jours après l'absorption du toxique sont, dans les mêmes conditions de prélèvement, à peu près de deux tiers ou de moitié inférieurs à ceux que nous avons observés chez les chiens à cholédoque ligaturé. Ceci montre bien que chez les premiers la fonction chromagogue n'était diminuée que d'un tiers à la moitié au prorata des dégâts produits dans la continuité de leurs voies biliaires. Le tableau comparatif ci-dessous nous paraît significatif à cet égard.

CHIEN 25		CHIEN 23
4 jours après l'intoxication par le tétrachlorure de carbone		Après ligature du cholédoque
3 m.	15 mgr.	25 mgr.
15 m.	10 mgr.	16 mgr.
30 m.	6 mgr.	12 mgr.

Chez les animaux intoxiqués par le phosphore, l'épreuve du Rose bengale donne des résultats normaux, même chez le chien 49 qui fit pourtant une dégénérescence aiguë du foie, mortelle en sept jours. Or, chez cet animal, l'examen histologique montra sans doute de graves altérations des cellules hépatiques, mais leur disposition en travées n'est pas modifiée. Et ceci prouve que ce qui importe à l'exercice de la

fonction chromagogue, c'est moins l'intégrité anatomique de la cellule que celle de ses rapports, c'est-à-dire de la continuité des voies de passage transcellulaire du pigment à partir des vaisseaux sanguins vers les canalicules, ainsi que celles des voies d'excrétion biliaires en aval des travées de Remak.

Au total, l'élimination des colorants par le foie nous apparaît souvent comme l'effet d'un filtre dont il faut principalement que les voies de conduction ne soient pas obstruées.

5° FONCTION LIPIDIQUE

Nous avons essayé de l'explorer par l'étude du cholestérol sanguin et de la lipémie.

Nous avons vu plus haut que la cholestérolémie ne nous a donné aucun renseignement intéressant.

La lipémie, par contre, s'est souvent accrue. Le phénomène a fréquemment coïncidé avec une surcharge adipeuse des cellules hépatiques, notamment chez le chien 23 (Obs. XXIII) et 12 (Obs. XXII) en état de cholostase, 18 (Obs. III) et 20 (Obs. IV) intoxiqués par le phosphore; mais il a été observé également chez des animaux ne présentant aucune augmentation des enclaves graisseuses, comme chez le chien 13 (Obs. XIV), 14 (Obs. XIII), 15 (Obs. XV), intoxiqués depuis trois mois par le tétrachlorure de carbone. Inversement la lipémie n'a pas été trouvée augmentée chez le chien 10 (Obs. XVI) qui cent cinquante jours après l'administration de tétrachlorure montrait une dégénérescence graisseuse de nombreuses cellules hépatiques alors que le taux des graisses sanguines était à peine accru et surtout chez les chiens 26 (Obs. V), 24 (Obs. VI), 25 (Obs. VII), 27 (Obs. VIII) qui dans les jours suivant l'absorption de tétrachlorure, présentaient une dégénérescence graisseuse de un tiers à la moitié de leurs lobules sans que le taux de la lipémie fut modifié et plus encore chez le chien 19 (Obs. I) qui était atteint d'une hépatite aiguë produite par le phosphore et dont le foie présentait une dégénérescence dans le centre et une infiltration graisseuse à la périphérie de tous les lobules, alors que la teneur du sang en lipides était exactement la même qu'avant l'intoxication.

Aucune concordance ne nous paraît donc pouvoir être établie entre le taux de la cholestérolémie ou de la lipémie et l'importance ou la signification des enclaves graisseuses cellulaires dans le foie.

6° FONCTION SUCREE

Nous avons déjà insisté sur les difficultés que comporte l'étude du glycogène hépatique par les moyens histologiques. C'est pourquoi nous avons cherché, comme nous l'avons dit au chapitre II de la première partie, à contrôler nos observations à cet égard par le dosage chimique de cette substance dans le foie.

Mais les renseignements que nous a fournis ce deuxième procédé d'investigation ne sont pas plus précis que ceux que nous a donnés la méthode anatomique. Le taux du glycogène hépatique chez le chien est en effet soumis à de grandes variations à l'état normal. Pratiquement, nous n'avons observé de troubles fonctionnels graves que lorsque ce taux tombait nettement au-dessous de 4 gr. p. 1000. Or presque toujours en pareil cas, l'étude histologique nous a montré une diminution évidente, voire même une disparition en de larges zones, du glycogène dans les cellules hépatiques. Souvent d'ailleurs l'appauvrissement en cette enclave fut compensé par une surcharge en graisse.

Les résultats concordent donc dans l'ensemble entre les épreuves fonctionnelles et les données de l'histologie et de la chimie en ce qui concerne les troubles importants, tels que nous les avons observés chez les chiens en état de cholostase depuis un certain temps, chez le chien 19 en état de dégénérescence graisseuse hépatique aiguë après intoxication par le phosphore, chez le chien 26 qui présentait les graves lésions du foie que nous avons décrites deux jours après l'absorption du tétrachlorure de carbone.

Dans les cas de troubles moins accusés, caractérisés seulement par une courbe de tolérance au glucose un peu anormale, telle que nous l'avons observée chez plusieurs chiens : chien

25 (Obs. VII); 26 (Obs. IX et XI) et 15 (Obs. XV), 14 (Obs. XIII), 16 (Obs. I); ni l'analyse chimique ni les examens morphologiques ne montrèrent de diminution appréciable du glycogène hépatique. Ces méthodes paraissent donc moins sensibles que l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée pour déceler une perturbation légère de la fonction glycogénique du foie.

7° FONCTION PROTIDIQUE

Nous avons constamment observé des troubles importants du métabolisme azoté aux phases aiguës des processus toxiques que nous avons réalisés au niveau du foie chez nos chiens et il est évident qu'à ces stades, la multiplicité des lésions observées, intéressant plus ou moins tous les éléments anatomiques de l'organe, ne pouvait permettre de rattacher les perturbations de la fonction protidique à l'altération de tels de ces éléments plutôt que de tels autres.

Mais l'évolution des faits nous a permis de faire à cet égard une discrimination intéressante. Nous avons vu, en effet, que les modifications produites dans la composition du sérum sanguin en substances azotées étaient les manifestations les plus persistantes de l'atteinte du foie par le tétrachlorure de carbone ou le phosphore.

Mais au bout de plusieurs semaines, voire de plusieurs mois après l'intoxication, alors que le rapport sérine-globuline restait très abaissé, que les taux de N formol, de N non protéique, des polypeptides, de N résiduel dans le sang restaient élevés, l'examen histologique ne montrait plus guère que des phénomènes de sclérose interstitielle et dans les cellules hépatiques des altérations du chondriome. De ces deux processus, il ne nous paraît pas douteux que ce soit le second qui doive être principalement rendu responsable des troubles du métabolisme azoté.

Il paraît en effet logique d'attribuer une fonction aussi importante que la fonction protidique aux éléments nobles du tissu plutôt qu'à ses éléments de soutien.

Par ailleurs, si chez les chiens intoxiqués par le tétrachlorure

de carbone, nous avons vu se constituer lentement d'importants processus de cicatrisation en rapport avec la résorption des zones de nécrose produites initialement par le toxique, et si les lésions du chondriome au début diffuses dans tout le lobule ont eu peu à peu tendance à se localiser autour de ces plages cicatricielles rétractiles, chez les chiens intoxiqués par le phosphore, la fibrose fut toujours légère, à l'inverse des altérations du chondriome qui persistèrent par places d'une manière très notable et non systématisée. Au surplus, chez les animaux en état de cholostase, nous avons vu se constituer une véritable cirrhose biliaire annulaire périlobulaire extrêmement importante et cependant les troubles du métabolisme azoté furent chez eux relativement moins accusés que chez les chiens intoxiqués, parce que pendant longtemps la majeure partie du lobule resta dans le premier cas relativement saine, les lésions graves se cantonnant autour de la veine centrolobulaire et au voisinage des bandes de sclérose périphériques.

Quant aux lésions du chondriome qui nous ont paru responsables de la viciation du métabolisme azoté, elles ont varié d'importance et surtout d'étendue au fur et à mesure que les troubles de ce métabolisme se sont eux-mêmes amendés.

L'histoire des chiens intoxiqués par le tétrachlorure de carbone et que nous avons pu ensuite examiner périodiquement pendant des mois nous paraît particulièrement instructive à cet égard.

Dans les premiers jours suivant l'administration du toxique, alors que les signes d'insuffisance de la fonction protidique sont les plus accusés, on observe non seulement une disparition du chondriome dans les zones nécrosées (cellules en voie d'autolyse, en dégénérescence graisseuse, cellules sombres), mais aussi des altérations du chondriome dans les zones de conservation relative (état granuleux, hyposidérophilie, mitochondriolyse, fusion des chondriosomes en masses peu colorables) avec modifications plus ou moins notables des noyaux. A ce stade, on n'observe pas encore d'images de clarification.

Mais rapidement dès le quatrième ou le cinquième jour, et

de façon plus évidente à partir du huitième ou neuvième jour, alors que les troubles du métabolisme azoté diminuent d'intensité, on voit les lésions du chondriome se ramasser par plaques assez étendues au voisinage des processus de cicatrisation qui s'ébauchent alors et s'organisent dans les zones de nécrose; et de plus, apparaissent des images de clarification, parfois sans, plus souvent avec les altérations ci-dessus décrites du chondriome, images qui dans le cas où ces altérations sont très accusées s'accompagnent d'atteintes profondes du noyau, semblent précéder la dégénérescence cellulaire, mais qui dans les autres cas ne paraissent nullement évoluer dans le même sens, bien au contraire.

Les choses semblent se stabiliser ainsi pendant quelques semaines, anatomiquement et fonctionnellement; puis peu à peu, au bout d'un mois, tandis que les plages cicatricielles se rétractent, on voit les zones de modification du chondriome se resserrer autour des foyers de sclérose et diminuer progressivement d'étendue, sans que les caractères de ces modifications se transforment. Au niveau de ces zones, on observe toujours les mêmes images : aspect granuleux, mitochondriolyse, hyposidérophilie, clarification avec ou sans les altérations précédentes. Pendant toute cette période le syndrome d'insuffisance de la fonction protidique diminue d'intensité et se dissocie comme nous l'avons vu.

A partir du sixième mois, seuls persistent quelques symptômes isolés de cette insuffisance : l'élévation de N résiduel, l'abaissement du quotient albumineux. Parallèlement les lésions du chondriome se voient sur des surfaces de moins en moins étendues et s'estompent peu à peu. Finalement elles disparaissent entre le neuvième et le douzième mois. C'est également la période pendant laquelle le dernier vestige précédent des perturbations produites dans le métabolisme azoté disparaissent aussi.

Les faits que nous avons constaté chez les chiens intoxiqués par le phosphore sont au point de vue de la concordance des lésions du chondriome et des troubles de la fonction protidique

tout à fait du même ordre à quelques différences près. Chez les deux animaux observés cinq à six mois après l'intoxication, chien 18 (Obs. III) et chien 20 (Obs. IV), qui présentaient un syndrome complet de modifications des substances azotées du sérum : abaissement du rapport sérine-globuline, élévation du taux des polypeptides, de N formol, de N non protéique et de N résiduel dans le sang, on observait encore, à l'exclusion de toute autre lésion cellulaire, des images de clarification nombreuses réparties ici sans systématisation, par zones, dans tout le lobule, avec mitochondriolyse, hyposidérophilie, fonte homogène du chondriome.

Enfin, nous avons vu chez les chiens en état de cholostase que si les troubles du métabolisme azoté sont restés un certain temps assez modérés et fragmentaires, c'est que la majeure partie du lobule était alors indemne. Mais, à part cette différence quantitative, les caractères des lésions observées dans ces cas au niveau du chondriome chez ces chiens furent du même ordre que dans les groupes d'expériences précédentes.

Au total, il nous paraît évident qu'il existe une certaine concordance entre l'évolution des troubles de la fonction protidique du foie et celle des altérations de l'appareil mitochondrial et il nous semble logique d'admettre qu'il y a un rapport de cause à effet entre les deux processus.

Au reste, nous ne reviendrons pas ici sur la signification fonctionnelle des images de clarification proprement dite dont nous avons déjà parlé au chapitre précédent.

b) Du point de vue anatomique, il y aurait lieu maintenant de se demander quelle répercussion peut avoir sur le fonctionnement du foie l'altération de ses divers éléments constitutifs.

Mais outre que nous avons déjà envisagé le problème pour plusieurs d'entre eux dans les lignes ci-dessus, il est certain que nous n'avons pas pu acquérir de grandes précisions sur l'importance physiologique des autres formations. Aussi serons-nous brefs sur ce sujet.

Nous avons d'ailleurs déjà abordé la question dans le chapitre précédent et souligné à cet égard la pauvreté de nos documents.

C'est ainsi que nous avons réalisé chez nos animaux des modifications souvent fort importantes au niveau du tissu de soutien, mais nous ne saurions dire dans quelle mesure celles-ci ont contribué à provoquer les troubles fonctionnels que nous avons pu déceler.

Il en est de même en ce qui concerne les altérations vasculaires qui, d'une manière plus ou moins importante et au moins pendant la phase aiguë, ont toujours accompagné les lésions toxiques produites au niveau du foie. Il est vraisemblable que les processus d'angéite et de périangéite, de phlébite et de périphlébite, et plus particulièrement l'atteinte des veines centrolobulaires, ont du jouer leur rôle dans les insuffisances fonctionnelles réalisées. Il ne semble pas cependant que ce rôle ait un caractère électif. L'influence de ces lésions vasculaires ne paraît s'être exercée que d'une manière globale et secondaire.

L'atteinte des canaux biliaires qui, dans certains cas, fut assez importante pour entraîner l'affaissement de la lumière de plusieurs d'entre eux, ne semble pas cependant avoir eu au point de vue fonctionnel de conséquences évidentes. Dans les deux ou trois cas où nous avons vu s'ébaucher un syndrome d'ailleurs léger de rétention biliaire, il existait par ailleurs dans des zones étendues une dislocation des travées de Remak qui a pu jouer à cet égard un rôle plus important. Au reste, chez le chien 49 (Obs. I) ,par exemple, atteint de dégénérescence graisseuse aiguë du foie, ces altérations canaliculaires n'empêchèrent pas l'élimination du Rose bengale d'être normale. Les voies biliaires intrahépatiques constituent un réseau labyrinthique d'une telle richesse qu'il faut sans doute une destruction très importante des canaux pour provoquer une gêne réelle à l'élimination de la bile et des colorants.

En définitive ce sont les altérations de l'élément noble, la

cellule hépatique, qui ont certainement la plus grande influence sur la production des troubles d'insuffisance hépatique. Mais encore, les données que nous possédons à cet égard sont-elles bien limitées.

Aussi nous paraît-il difficile, même après les multiples examens que nous avons pratiqués dans nos expériences, de spécifier quelles sont les répercussions des lésions nucléaires, pourtant fréquentes, que nous avons observées.

Nous avons vu d'autre part que si la raréfaction du glycogène coïncide habituellement avec une perturbation du métabolisme hydrocarboné, la surcharge des cellules en graisse est d'interprétation beaucoup plus malaisée.

Enfin, si nous avons pu rattacher aux modifications du chondriome la persistance des troubles de la fonction protidique, nous nous garderons bien de conclure que le chondriome ne sert qu'à assurer le jeu de cette fonction, ni même que celle-ci ne relève que de l'atteinte de cet appareil.

Ainsi l'histophysiopathologie des hépatites ne nous apporte-t-elle encore que des données bien fragmentaires et imprécises; et peut-être trouvera-t-on que des recherches aussi longues que celles que nous avons poursuivies, et que la multitude des documents que nous avons accumulés pendant trois ans ne sont pas en rapport avec la modicité des résultats que nous avons obtenus.

Nous avons pris cependant quant à nous le plus vif intérêt à montrer l'importance du parenchyme de luxe du foie, l'extraordinaire potentiel de récupération fonctionnelle et anatomique de cet organe, le degré de sensibilité relative des divers tests de son insuffisance fonctionnelle chez le Chien et d'une manière plus générale les caractères communs et les particularités des réactions hépatiques vis-à-vis de processus pathologiques différents.

Notre travail n'est d'ailleurs qu'un commencement et nous avons, avec la ferme résolution de le poursuivre, l'espoir qu'il nous servira à faire quelques pas de plus en avant dans l'étude de cette science complexe qu'est l'histophysiopathologie.

CONCLUSIONS

Nous avons réalisé trois types d'hépatites différents. Dans un premier groupe d'expériences, les chiens furent intoxiqués par l'huile phosphorée administrée *per os*, sous la peau ou par les deux voies à la fois. Dans un deuxième groupe, nous avons intoxiqué nos animaux par le tétrachlorure de carbone injecté dans l'estomac à l'aide d'une sonde. Enfin, dans la troisième série de recherches, nous avons pratiqué une ligature du cholédoque.

I. — HÉPATITES TOXIQUES PAR LE PHOSPHORE

1° Administré par voie sous-cutanée à des chiens, le phosphore provoque des hépatites légères associées à des néphrites de type azotémique. Administré par voie gastrique, il détermine presque exclusivement des hépatites pures sans néphrite. Chez un chien particulièrement sensible, cependant, nous avons vu apparaître une dégénérescence graisseuse aiguë du foie avec néphrite de type albuminurique, à la suite de l'absorption d'une seule dose de 20 cc. d'huile phosphorée au 1/1000°;

2° Dans ce dernier cas, nous avons constaté des lésions graves du foie, caractérisées par une dégénérescence graisseuse étendue, des altérations du chondriome et des noyaux, de violentes réactions inflammatoires, des phénomènes importants d'angéite et de périangéite, des modifications destructives des conduits biliaires, et enfin une dégénérescence du réticulum;

3° Au point de vue biologique, cet animal présentait des troubles de toutes les fonctions hépatiques, troubles mis en évidence par les signes suivants : courbe de tolérance au glucose élevée et prolongée, modifications de la courbe d'hypoglycémie insulinique, prolongation de l'élimination du galac-

tose; cholurie et hyperbilirubinémie; augmentation dans les urines et dans le sang du taux de l'azote formol, de l'azote non protéique, élévation dans le sang des polypeptides et de l'azote résiduel avec abaissement des rapports azotémique et NU/NR; troubles de la coagulation sanguine avec diminution de la fibrinémie; enfin, diminution du rapport sérine-globuline. Seule la fonction chromagogue, étudiée par l'épreuve du Rose bengale ne parut pas troublée;

3° Chez trois chiens, ne survinrent au niveau du foie que des altérations modérées et parcellaires, caractérisées, d'une part, par des réactions conjonctives périvasculaires de certains espaces de Kiernan et de certaines régions centrolobulaires, d'autre part, par l'infiltration adipeuse des cellules hépatiques et des modifications du chondriome : clarification avec ou sans altérations nucléaires, mitochondriolyse, diminution de la sidérophilie, fonte homogène. A ces altérations modérées et parcellaires, ont correspondu des signes fonctionnels moins intenses et plus dissociés que chez l'animal précédent : courbe de tolérance au glucose un peu anormale, augmentation plus ou moins fragmentaire des corps azotés non protéiques du sérum, notamment de l'azote non protéique et de l'azote résiduel, abaissement du rapport sérine-globuline.

II. — HÉPATITES TOXIQUES PAR LE TÉTRACHLORURE DE CARBONE

1° Dans aucun cas nous n'avons observé chez nos animaux de signes d'insuffisance rénale ni d'altération anatomique des reins;

2° Nous avons constaté, par contre, dans les jours suivant l'intoxication, de graves lésions du foie : nécrose de la moitié centrale des lobules et dans la moitié périphérique de ces derniers, altérations cellulaires caractérisées par : une diminution du glycogène, une surcharge adipeuse, des lésions du chondriome et des noyaux;

3° Il est très remarquable que, malgré l'intensité de cette agression toxique sur le foie, les animaux aient été apparem-

ment peu incommodés et qu'après une période de vomissements, survenant dans les heures suivant l'administration du tétrachlorure, ils aient repris leur alimentation et leur allure habituelles. Ceci prouve l'importance du parenchyme hépatique de luxe dont dispose le chien;

4° Plus curieux encore, plus extraordinaire est le pouvoir de réparation et de régénération que possède le foie de cet animal. Dès le quatrième jour, on observe déjà au niveau des zones nécrosées un processus de liquidation des cellules hépatiques détruites par histolyse, dégénérescence graisseuse et phagocytose. Au contact de ces zones, on voit de nombreuses figures de division cellulaire, dont quelques unes seulement ont la signification de mitonécroses. Le nettoyage des plages détruites se poursuit activement pendant une dizaine de jours. La cicatrisation s'opère ensuite d'une manière plus lente. Les blocs de sclérose constitués se rétractent progressivement puis se fragmentent et se résorbent plus ou moins. Parallèlement à ce processus de liquidation et de cicatrisation des régions nécrosées, on voit les altérations cellulaires des territoires conservés diminuer d'étendue, se ramasser peu à peu au voisinage des cicatrices et s'effacer lentement. Finalement, au bout d'un an, le foie a repris sensiblement un aspect normal.

5° Les troubles fonctionnels s'améliorent parallèlement aux lésions anatomiques. Pendant les jours qui suivent l'intoxication, toutes les fonctions se montrent perturbées. Mais très rapidement les troubles de l'excrétion biliaire disparaissent ainsi que ceux de la coagulation sanguine et, à la fin de la première semaine, on ne trouve plus aucun symptôme à ce point de vue. En ce qui concerne le métabolisme des glucides, l'élimination du galactose se montre constamment normale; la courbe d'hypoglycémie insulinique n'est pathologique que pendant les tout premiers jours; seule, la courbe de tolérance au glucose peut être trouvée amplifiée pendant plusieurs semaines, et parfois même quelques mois, mais d'une manière inconstante et irrégulière, selon les animaux. La fonc-

tion chromagogue, fortement perturbée les premiers jours, reste légèrement défective encore pendant quelques semaines. Au bout de trois mois, elle est redevenue tout à fait normale. Nous n'avons pas noté de troubles de la diurèse. L'exploration de la fonction lipidique ne nous a fourni aucune conclusion certaine. Par contre, dès le début, nous avons noté dans le métabolisme azoté des modifications qui persistent ensuite très longtemps. Les phénomènes les plus importants à cet égard s'observent les premiers jours et se traduisent à la fois par une augmentation dans les urines et dans le sang de l'azote résiduel, de l'azote non protéique, de l'azote formol, et, dans le sang, des polypeptides. Mais avant la fin de la deuxième semaine, les signes urinaires disparaissent et ce n'est que dans le sérum sanguin que l'on voit alors persister l'élévation des divers composés azotés non protéiques. Cette élévation porte, pendant le premier mois, sur tous les éléments, avec une intensité d'ailleurs plus modérée qu'au début. Mais, à partir du deuxième mois, le syndrome se dissocie, l'insuffisance de la fonction protidique se traduisant, selon les cas, par l'augmentation de l'une ou de plusieurs des valeurs précédentes. L'anomalie la plus durable consiste dans l'élévation de l'azote résiduel, élévation qui peut se prolonger neuf mois et plus. Outre ces symptômes, on observe encore une chute précoce du rapport sérine-globuline dont l'abaissement est susceptible de se maintenir plus d'un an;

6° La confrontation des examens fonctionnels et des études histologiques permet de se rendre compte :

a) Qu'aux lésions graves du début affectant tous les éléments du tissu hépatique correspondent des troubles portant sur toutes les fonctions du foie;

b) Que, de part et d'autre, une amélioration très notable survient en huit à dix jours sous l'influence de laquelle disparaissent complètement les troubles de la coagulation ceux de la fonction biliaire, et, d'une façon moins parfaite, ceux de la fonction glucidique, tandis que les autres signes d'insuffisance hépatique diminuent un peu d'intensité..

c) Qu'après cette phase d'amélioration, les lésions et les troubles régressent moins rapidement, et paraissent même se stabiliser pendant quelques semaines. L'évolution se fait cependant d'une manière progressive vers la guérison complète; mais celle-ci ne survient qu'au bout de neuf à douze mois, période pendant laquelle subsistent plus ou moins complètement, au point de vue anatomique, des altérations du chondriome, localisées au voisinage des zones cicatricielles, et, au point de vue fonctionnel, des troubles du métabolisme azoté;

7° Les hépatites toxiques produites par le tétrachlorure de carbone sont, en définitive, des hépatites régressives. Pour produire, avec ce toxique, des lésions progressives, il faut réintoxiquer périodiquement les animaux.

III. — HÉPATITES CONSÉCUTIVES A LA LIGATURE DU CHOLÉDOQUE

1° La cholostase expérimentale peut s'accompagner, éventuellement, d'infection secondaire, et déterminer des hépatites suppurées;

2° Lorsqu'aucune infection ne vient se surajouter au processus, les chiens à canal cholédoque ligaturé peuvent survivre pendant des mois. Ils présentent un ictère souvent dissocié au début, puis complet, mais jamais très intense. Ils maigrissent assez rapidement, et finissent dans la cachexie;

3° Les lésions observées en dehors de toute infection surajoutée sont caractérisées : dans les premiers jours par une infiltration conjonctive des espaces de Kiernan avec surcharge pigmentaire des zones périlobulaires et interlobulaires, et dans les lobules, de-ci de-là par des îlots de clarification avec surcharge grasseuse et diminution du glycogène. Ultérieurement se constitue une cirrhose annulaire périlobulaire très nettement systématisée, cependant que l'infiltration pigmentaire biliaire avec dégénérescence cellulaire se localise et se concentre autour des veines centrolobulaires en raison de l'interversion du cours de la bile dans le lobule. Dans les zones médianes de ce

dernier, les cellules finissent à la longue par s'infiltrer de graisse et par présenter des modifications plus ou moins étendues du chondriome avec ou sans altérations nucléaires.

4° Le type d'insuffisance hépatique réalisé par la ligature du cholédoque est caractérisé par la prédominance des troubles des fonctions biliaire, et chromagogue. Outre le syndrome d'hyperbilirubinémie avec cholurie, on observe d'emblée une rétention tout à fait anormale dans le sang du Rose bengale dont l'élimination par le foie est complètement supprimée. Au bout d'un certain temps, la fonction sucrée devient déficiente, ainsi que le montre l'amplification de la courbe de tolérance au glucose. Il faut signaler pourtant que la galactosurie provoquée reste anormale. L'hypoglycémie insulinique n'est pathologique que très tardivement. Quant à la fonction protidique, elle est pendant longtemps moins atteinte que dans les deux types d'hépatite toxique précédemment étudiés, de larges surfaces de cellules hépatiques médiolobulaires conservant une structure normale et notamment un chondriome à peu près sain. Le trouble de cette fonction se traduit cependant par une diminution d'ailleurs modérée, du rapport sérine-globuline et par un syndrome assez marqué et souvent dissocié d'élévation des taux de l'azote non protéique, de l'azote formol et de l'azote résiduel dans le sang. La polypeptidémie s'accroît en général d'une façon plus accusée et plus régulière. A la période terminale, en raison de l'extension et de l'aggravation des lésions cellulaires, le syndrome devient plus complet et plus intense. On observe, en outre, à ce stade une chute de la fibrinémie et des perturbations dans la coagulation sanguine.

Au total, à l'inverse de ce qui se passe après intoxication par le tétrachlorure de carbone et le phosphore, les hépatites par cholostase sont des hépatites progressives qui finissent par entraîner des troubles de toutes les fonctions du foie.

5° Au cours des hépatites expérimentales par cholostase du Chien, on assiste à l'apparition de dispositifs classiquement désignés sous le nom de néo-canalicules biliaires. Dans les

stades tardifs de l'évolution de ces hépatites, qui ont été étudiés au cours de ces recherches, nous avons pu observer que le processus mis en jeu dans la genèse de ces structures, résulte de la transformation des travées de Remak. Celles-ci sont morcelées et remaniées par la prolifération du tissu conjonctif ; les cellules hépatiques qui les forment, subissent des transformations qui relèvent d'un processus d'anamorphose plutôt que d'un processus de différenciation ou de transformation en cellules biliaires. De sorte qu'il s'agit, histologiquement, de pseudo-canalicules biliaires, plutôt que de néo-canalicules biliaires authentiques.

IV. — CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Il résulte des données précédentes qu'il existe, d'une manière générale, une concordance assez exacte entre l'intensité et l'évolution des altérations histologiques du foie dans les types d'hépatites expérimentales que nous avons étudiées et les perturbations fonctionnelles consécutives à ces hépatites.

Selon les cas, cependant, les lésions peuvent être plus ou moins systématisées, et l'étude des troubles fonctionnels observés en pareil cas nous a permis, jusqu'à un certain point, d'établir quelques corrélations d'ordre histophysiopathologique.

1° Il semble que les processus cicatriciels de sclérose conjonctive n'aient pas une répercussion très importante sur le comportement du foie au point de vue physiologique, du moins dans les limites où nous avons observé ces processus au cours de nos expériences. L'atteinte de nombreux vaisseaux sanguins exerce vraisemblablement une influence plus grande, mais sans caractère électif pour telle ou telle fonction.

2° Les perturbations de la fonction chromagogue paraissent moins dépendre de l'intégrité des cellules que de celle des voies de conduction des colorants à travers le foie. Une simple dislocation des travées de Remak peut suffire à gêner l'élimination du Rose bengale.

3° Des troubles assez importants de la fonction glucidique ont été constatés dans tous les cas où l'examen histologique a permis de noter une diminution du glycogène dans les cellules, constatation qui fut généralement corroborée par les dosages de cette substance dans le foie; mais des symptômes d'insuffisance plus légère de cette fonction ont pu être observés, alors que ni la méthode anatomique, ni la méthode chimique n'avaient permis de les soupçonner.

4° Nous n'avons pu relever aucun rapport entre les modifications de la lipémie et de la cholestérolémie, et l'état de surcharge ou d'infiltration graisseuse des cellules;

5° Les troubles de la coagulation du sang et la diminution de la fibrinémie n'ont été constatés que dans les cas de dégénérescence grave et étendue du parenchyme hépatique;

6° Les modifications du métabolisme azoté ont persisté dans toutes nos observations tant qu'ont duré les altérations du chondriome. Ces deux variétés de troubles sont, dans le cas des hépatites toxiques, extrêmement précoces et durables; mais leur évolution lentement régressive subit une marche parallèle. A cet égard il est difficile d'interpréter la signification des images de clarification. Il apparaît cependant que ce qui importe le plus au point de vue pathologique, ce sont les altérations associées à la raréfaction des éléments du chondriome.

Dans l'ensemble, les lésions du chondriome au cours des hépatites expérimentales réalisées ont constitué un test cytologique important. Dans les stades extrêmes des processus, ces lésions ont présenté des différences d'intensité et d'étendue traduisant avec assez de vérité les caractères qualificatifs et quantitatifs de l'état déficitaire global des fonctions hépatites. Dans les stades intermédiaires, malgré l'existence d'une masse importante de parenchyme hépatique indemne de lésions, la persistance d'altérations mitochondriales modérées et localisées, a concordé avec des signes d'une insuffisance fonctionnelle dissociée et limitée, se traduisant tout particulièrement par des troubles durables, quoique légers, du métabolisme azoté.

7° Du point de vue de l'exploration fonctionnelle du foie, l'épreuve de la galactosurie provoquée, celle de l'hypoglycémie insulinique, celle de la diurèse, le dosage de la bilirubine dans le sang ne donnent des résultats positifs chez le chien que dans les cas de lésions extrêmement graves de l'organe.

L'épreuve de tolérance au glucose, la recherche dans les urines, en dehors des cas de cholostase, des pigments et des sels biliaires et surtout de l'urobiline, le dosage également dans les urines de l'azote formol, de l'azote non protéique et de l'azote résiduel, l'étude de la coagulation sanguine et le dosage de la fibrine dans le sang, l'épreuve du Rose bengale constituent des tests excellents, mais qui révèlent déjà des altérations anatomiques assez importantes.

L'augmentation dans le sang des taux de l'azote formol, des polypeptides, de l'azote non protéique et surtout de l'azote résiduel, associée à l'abaissement du rapport azotémique et du rapport NU/NR sont, avec la diminution du quotient albumineux, de signification d'ailleurs moins certaine, des signes plus sensibles et plus persistants de l'insuffisance hépatique chez le chien.

SERMENT

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, si je le viole et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

Vu :

Le Doyen :

P. MAURIAC

Vu, bon à imprimer :

Le Président de la Thèse,

E. AUBERTIN

Vu et permis d'imprimer :

Bordeaux, le 3 juillet 1939

Le Recteur de l'Académie,

G. BOUSSAGOL

BIBLIOGRAPHIE

- ADLERSBERG et MINIBECK. — Zur Auswertung der Leberfunktionsproben im Tierversuch. *Zeit. f. exper. Med.*, 98, 483, 1936.
- ALBOT (G.). — Hépatites et cirrhoses. Thèse de Paris, 1931.
- ALONZO (G.). — Sulle alterazioni dei reni e del fegato conseguenti alla legatura del dotto coledoco, *Riforma medica*, 3, 625, 1893.
- ARAPOFF. — Zur Frage über die Doppelkernigkeit der Leberzellen. Diss. St-Petersburg, 1898.
- AUBERTIN (Ch.) et HÉBERT (P.). — Hyperhépatie et surcharge glycogénique du foie dans l'intoxication alcoolique expérimentale, *C. R. de la Soc. de Biol.*, 64, 999, 1908.
- AUBERTIN (E.) et CASTAGNOU (R.). — De l'action hypoglycémiant de l'insuline chez des chiens ayant subi la ligature des canaux pancréatiques et atteints ou non secondairement de dégénérescence graisseuse du foie, *C. R. de la Soc. de Biol.*, 120, 1101, 1933.
- AUBERTIN (E.) et LACHAUD (R. DE). — De l'utilisation de la courbe d'hypoglycémie provoquée par injection intraveineuse d'insuline, en vue de l'exploration fonctionnelle du foie, *Gazette des Hôpitaux*, 110, 1421, 1937, et Congrès internat. Insuffisance hépatique, Vichy, 1937.
- AUBERTIN (E.) et LACHAUD (R. DE). — De la valeur de l'épreuve d'hypoglycémie insulinique dans l'exploration fonctionnelle du foie, *C. R. de la Soc. de Biol.*, 126, 303, 1937.
- AUBERTIN (E.), LACOSTE (A.), LACHAUD (R. DE) et MARTINET (R.). — Hépatites toxiques expérimentales et exploration fonctionnelle du foie. Congrès intern. Insuffisance hépatique, Vichy, 1937.
- AUBERTIN (E.), LACOSTE (A.), LACHAUD (R. DE) et MARTINET (R.). — Exploration fonctionnelle du foie chez des chiens intoxiqués par le tétrachlorure de carbone ou l'huile phosphorée, *C. R. de la Soc. de Biol.*, 127, 57, 1938.
- AUBERTIN (E.), LACOSTE (A.) et LACHAUD (R. DE). — Modifications du chondriome et insuffisance fonctionnelle du foie dans les hépatites expérimentales toxiques chez le chien, Soc. de Biol. de Bordeaux, 12 juillet 1939, in *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1939.

- AUGI (G.). — La funzione desamminante del fegato nelle occlusioni sperimentali del coledoco studiate con la curva amminoacidemica, *Giorn. di Med. milit.*, 81, 648, 1933.
- BRAKEFIELD et SCHMIDT. — Studies on the synthesis and elimination of certain bile components in obstructive jaundice, *J. Biol. Chem.*, 67, 523, 1927.
- BRANET. — De l'empoisonnement aigu par le phosphore. Thèse de Paris, 1863.
- BROWICZ. — Meine Ausichten über den Bau der Leberzellen, *Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. u. f. klin. Med.*, 168, Hft 1, 1902.
- CAMERON et OAKLEY. — Ligation of the common bile duct, *J. Path. a. Bact.*, 35, 769, 1932.
- CANTAROW (A.) et STEWART (H.). — Alteration in serum bilirubin and bromsulphthalein retention in relation to morphological changes in the liver and bile passages in cats with total biliary stasis, *Am. J. of Pathologie*, 2, 361, 1933.
- CHABROL (EL.), MAXIMIN (M.) et BUSSON (A.). — Le mécanisme de l'ictère dans l'obstruction du canal cholédoque, *Presse Médicale*, 48, 892, 1931.
- CHARCOT et GOMBAULT. — Notes sur les altérations du foie consécutives à la ligature du canal cholédoque, *Arch. de Phys.*, 3, 272, 1876.
- CHAUFFARD (A.), LAROCHE (G.) et GRIGAUT (A.). — Recherches expérimentales sur la cholestérolémie après ligature du cholédoque, *C. R. de la Soc. de Biol.*, 74, 1093, 1913.
- CHOMEREAU-LAMOTTE (F.). — L'intoxication par le tétrachlorure de carbone. Thèse de Bordeaux, 1937.
- CLARA (M.). — Über den Bau der Leberzellen beim Kaninschen und die Regenerationerscheinungen an diesem Gewebe bei experimenteller Phosphorvergiftung, *Zeit. f. mikros. anat. Forschung* (Festschrift f. J. Schaffer), 26, 43, 1931.
- DEL GENIO (F.). — Alterazioni epatiche, renali e surrenali consecutivo alla occlusione sperimentale del coledoco, *Annali italiani di chirurgia*, 16, 53, 1937.
- DERVILLÉE (P.) et CASTAGNOU. — Etudes sur les variations du taux de la glycémie chez le Lapin soumis à l'intoxication par le tétrachlorure de carbone en ingestion, *C. R. de la Soc. de Biol.*, 117, 363, 1934.
- DESQUEYROUX. — Sur les troubles des échanges azotés dans l'intoxication phosphorée aiguë expérimentale, *C. R. de la Soc. de Biol.*, 86, 143, 1932.

- DOCHERTY et BURGESS. — The action of Carbon tetrachloride on the liver, *The British Medical Journal*, 2, 907, 1922.
- ERHLE. — Charakteristik der acuten Phosphorvergiftung des Menschen. Thèse, Tübingen, 1861.
- FERGUSON (L.-K.). — Changes in metabolism associated with experimental biliary obstruction, *The Surgical clinica of N. America*, 8, 861, 1928.
- FIESSINGER (N.). — Les altérations précoces de la cellule hépatique au cours de certaines intoxications et infections expérimentales, *Journ. de Phys. et de Pathol. gén.*, 10, 111, 1908.
- FIESSINGER (N.) et LYON-CAHEN (L.). — Les modifications et altérations du chondriome chez les Mammifères, *C. R. de la Soc. de Biol.*, 68, 134, 1910.
- FIESSINGER (N.) et RUDOWSKA (L.). — La cirrhose biliaire expérimentale, *Arch. de Médecine expérimentale*, 26, 18, 1914.
- FIESSINGER (N.) et WOLF (M.). — Les lésions dégénératives et réactionnelles dans l'hépatite expérimentale de la Souris intoxiquée par le tétrachloréthane, *C. R. de la Soc. de Biol.*, 87, 627, 1922.
- FIESSINGER (N.), WOLF (M.) et BLUM (G.). — Les hépatites expérimentales de la Souris après inhalation de tétrachlorure d'éthane, *C. R. de la Soc. de Biol.*, 87, 19, 1922.
- FISHBACK (F.-C.). — A morphological study of regeneration of the liver after partial removal, *Arch. of Path.*, 7, 953, 1929.
- FOA et SALVIOLI. — Ricerche anatomiche e sperimentali sulla patologia del fegato. Parte prima. *Arch. per le Scienze mediche*, 2, 1-223, 1878.
- FRITZ, RANVIER et VERLIAC. — De la stéatose dans l'empoisonnement par le phosphore, *Arch. génér. Méd.*, juillet 1863.
- GARDNER, GROVE, GUSTAFSON, MAIRE, THOMPSON, WELLS et LAMSON. — Studies on the pathological histology of experimental carbon tetrachloride poisoning, *Bull. of the J. Hopkins Hospital*, 36, 107, 1923.
- GÉRAUDEL (E.). — Modifications structurales du foie consécutives à l'oblitération des voies biliaires, *Journal de Physiol. et de Path. gén.*, 8, 62, 1906.
- GRASSELINO (V.). — Il sistema reticolo istiocitario del fegato nella colostatica sperimentale. Legatura del coledoco nei conigli, *Revista sanatoria siciliana*, 23, 133, 1937.

- GRYNFELT (E.) et LAFONT (R.). — Signification physiopathologique de la margination des chondriosomes de la cellule hépatique au cours de l'intoxication par le sulfonal, *C. R. de la Soc. de Biol.*, 83, 406, 1921.
- GRYNFELT (E.) et LAFONT (R.). — Sur la porphyrinurie expérimentale. Lésions du foie chez un lapin porphyrinurique après intoxication chronique par le sulfonal, *C. R. de la Soc. de Biol.*, 83, 292, 1931.
- HABERLAND. — Studien an der Gallenwegen, *Arch. f. Klin. Chir.*, 35, 248, 1924.
- HIRATSUKA (G.). — Über die Veränderungen der glomerulären Filtration und tubulären Rückresorption der Niere bei Leberkrankheiten sowie bei experimenteller Leberschädigungen, *The Tohoku J. of exper. Med.*, 31, 232, 1937.
- HIYEDA (K.). — Experimentelle Studien über dem Ikterus. Ein Beitrag zur Pathogenese des Stauungsikterus, *Beit. z. path. anat. u. alog. Path.*, 73, 341, 1925.
- JORDAN (F.-M.) et GREENE (C.-H.). — Anemia in jaundice, II. The formation of hemoglobine in experimental obstructive jaundice. *Am. J. Phys.*, 91, 409, 1930.
- KIKUCHI (S.). — Experimentelle studien über die Entstehung der biliären Lebercirrhose unter Berücksichtigung der Sog. Netznekrosen, *Beit. z. Path. Anat. u. allg. Path.*, 94, 381, 1934.
- KIMBALL (S.). — Über die Frage der neugebildeten Gallengänge bei Cholelithiasis unterbindung und ihre Beziehungen zu den Leberzellen, *Beit. z. Path. Anat. u. allg. Path.*, 93, 279, 1934.
- KÜLZ und FRERICHS — Über den Einfluss der Unterbindung des Duct. Cholelith. auf den Glycogengehalt der Leber, *Pflügers Archiv. f. Phys.*, 13, 460, 1876.
- LACOSTE (A.), AUBERTIN (E.) et LACHAUD (R. DE). — Phénomènes d'athrocytose rénale des pigments biliaries au cours de la cholostase expérimentale chez le Chien, *C. R. de la Soc. de Biol.*, sous presse, 1939.
- LACOSTE (A.), AUBERTIN (E.) et LACHAUD (R. DE). — Evolution des lésions hépatiques consécutives à l'administration intra-gastrique de tétrachlorure de carbone chez le chien, Soc. de Biol. de Bordeaux, 12 juillet 1939, in *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1939.
- LACQUET (A.-M.). — Experimental pathology of the liver VIII. Effects of carbon tetrachloride on the normal and the restored liver after partial hepatectomy, *Arch. of Pathology*, 14, 164, 1932.

- LAFONT (R.). — Contribution biochimique et anatomo-pathologique à l'étude de la porphyrinurie expérimentale. Th. de Médecine, Montpellier, 1924.
- LAMSON, GARDNER, GUSTAFSON, MAIRE, MC LEAN et WELLS. — The pharmacology and toxicology of carbon tetrachloride. *J. of Pharm. a. exper. Therap.*, 22, 243, 1924.
- LAMSON et WING. — Early cirrhosis of the liver produced in dogs by carbon tetrachloride, *J. of Pharm. a. exper. Therap.*, 29, 191, 1926.
- LEMAIRE (A.) et VARAY (A.). — Les œdèmes des hépatiques, Congrès Intern. Insuffisance hépatique, Vichy, 1937.
- LEYDEN. — Beiträge zur Pathologie des Icterus, Berlin, 1866.
- MAC MAHON, LAWRENCE et MADDOCK. — Experimental obstructive cirrhosis, *Am. J. Pathology*, 3, 634, 1929.
- MADLENER (M.-J.) et REINHARDT (W.). — Experimentelle Untersuchungen über Wasserhaushaltsstörungen beim Stauungsikterus, *Deutsch. Zeitschf. f. Chirurgie*, 243, 69, 1933.
- MALKOFF (G.). — Zur Pathologie des Ikterus. Über die Ausscheidung der Gallensäuren durch den Harn, die Bauchwassersucht und einige andere Erscheinungen bei der Gallenretention. Inaugural dissertation, St-Petersburg, 1897.
- MARTIN (J.-F.). — Recherches expérimentales sur l'histogénèse des stades initiaux de la cirrhose hépatique, *Annales de Médecine*, 24, 89, 1927.
- MARTINET (R.). — Des variations du taux des divers composés azotés du sérum sanguin chez les chiens atteints d'hépatite, de néphrite ou d'hépatonéphrite expérimentales. Thèse de Pharmacie, Bordeaux, 1939.
- MASSON (P.). — La mitonécrose, in Livre publié en hommage et dédié à la mémoire du P^r Cantacuzène. Masson, 1934.
- MAYER (A.), RATHERY (F.) et SCHAEFFER (G.). — Lésions expérimentales de la cellule hépatique, *Arch. de Méd. Exp.*, 22, 177, 1910.
- MEERSSEMAN (F.). — Recherches sur l'insuffisance hépatique expérimentale. Coefficient de Maillard et rapport azotémique chez le cobaye au cours de l'intoxication phosphorée aiguë et subaiguë, *C. R. de la Soc. de Biol.*, 112, 903, 1933.
- MEERSSEMAN (F.). — Recherches sur l'insuffisance hépatique expérimentale. Les lésions hépatiques chez le cobaye au cours de l'intoxication aiguë par le phosphore, le chloroforme et le tétrachloréthane, *C. R. de la Soc. de Biol.*, 117, 931, 1934.
- MÉNARD. — Etudes expérimentales sur quelques lésions de l'empoisonnement aigu par le phosphore. Thèse de Strasbourg, 1869.

- MEYER et PESSOA. — A study on the toxicity of carbon tetrachlorid, *The Am. J. of Tropical Med.*, 3, 177, 1923.
- MÜNZER (F.). — Über die Zweikernigkeit der Leberzellen, *Arch. f. mikros. Anat. u. Entwickl.*, 98, 1923.
- Experimentelle Studien über die Zweikernigkeit der Leberzellen, *Ibid.*, 104, 1925.
- MOSS (W.). — Experimental obstructive jaundice. Its effect on the fibrinogen and coagulation of the blood, *Arch. of Surgery*, 4, 119, 1935.
- NAGAOKA (K.). — Ein Beitrag zur Kenntniss der experimentelle erzeugten biliaren Lebercirrhose mit besonderer Berücksichtigung der Gallengänge und der Bindegewebe unter Verwendung von Rekonstruktionsmodellen, *Fukuoka acta medica*, 28, 15, 1935.
- NISHIGAKI (S.). — On the carbohydrate metabolism in the obstructive jaundice, *The Journal of the Chosen Medical Association*, 23, n° 4, 1933.
- NOËL (R.). — Recherches histophysiologiques sur la cellule hépatique des Mammifères. Thèse de Sciences, Paris, 1922.
- Sur l'état binucléé des cellules hépatiques, *C. R. Soc. de Biol.*, 88, 212, 1923.
- NOËL (R.) et ROSIER (M.). — Applications à l'étude des stades initiaux de la cirrhose de quelques données récentes relatives à l'histophysiologie de la cellule et du lobule hépatique des Mammifères, *Presse Médicale*, n° 72, 6 sept. 1924.
- ODDO et OLMER. — Recherches expérimentales sur la stéatose phosphorée du foie, *C. R. Soc. de Biol.*, 56, 386, 1904.
- Recherches sur l'intoxication phosphorée expérimentale, *C. R. Soc. de Biol.*, 56, 901, 1904.
- OGATA (T.). — Beiträge zur experimentell erzeugten Lebercirrhose und zur Pathogenese des Ikterus mit specieller Berücksichtigung der Gallenkapillaren bei der Unterbindung des Ductus choledocus und der Ikterogenvergiftung, *Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path.*, 53, 236, 1913.
- OKA (T.). — Mikroskopischer Leberbefund des Hundes nach Choledochusunterbindung, *Klin. Woch.*, 33, 1170, 1936.
- OPPEL (A.). — Über totale Regeneration des Leberzellennetzses nach Phosphorvergiftung, *Med. naturwiss. Arch.*, 2, 1910.
- PANELLA (P.). — Influenza della ligatura del coledoco sulla funzione del fegato e del rene, *Annali ital. di Chirurgia*, 10, 318, 1931.

- PATERNI (L.). — Contributo sperimentale allo studio del ictero da stasi, *Il Policlinico* (Sez. med.), an. 36, n° 2, 37, 1929.
- PHELPS et HU. — Carbon tetrachlorid poisoning. Report of two fatal cases and a series of animal experiments, *J. A. M. A.*, 82, 1234, 1924.
- POLICARD (A.). — Modifications histologiques de la cellule hépatique des Mammifères sous l'influence d'intoxications massives, *C. R. Soc. de Biol.*, 66, 520, 1909.
- QUINCKE (H.) et HOPPE-SEYLER (G.), in NOTHNAGEL (H.). — Specielle Pathologie und Therapie, Vienne, 48, 39, 1899.
- ROBERTO CHAVES (P.). — Sur les formations sidérophiles. Sidérophilie diffuse de la cellule hépatique, *C. R. Soc. de Biol.*, 84, 1003, 1921.
- ROMEO (M.). — Il tempo di sanguinamento e di coagulazione nella clinica e nell'esperimento, *Annali ital. di Chirurgia*, 6, 1093, 1927.
- Sulle alterazioni di reni nella colemia sperimentale; *Annali ital. di Chirurgia*, 8, 1377, 1929.
- Sulle modificazioni indotte nella vie biliari dalla ligatura delcoledoco, *La clinica chirurgica*, 33, 693, 1930.
- ROSENTHAL (S.-M.). — An improved method for using phenoltetrachlorphthaleine as a liver function test, *J. Pharmacol. a. exper. Therap.*, 19, 323, 1922.
- ROSIER (M.). — Contribution cytologique à l'étude des stades initiaux de la cirrhose expérimentale. Thèse, Lyon, 1924.
- ROUS (P.) et LARIMORE (L.-D.). — The biliary factor in liver lesions, *The Journal of experimental medicine*, 32, 249, 1920.
- ROWNTREE (L.-G.), GREENE (C.-H.) et ALDRICH (M.). — Quantitative Pettenkofer values in blood with special reference to hepatic diseases, *J. Clin. Investigation*, 4, 343, 1927.
- RUBINO, VARELA et COLLAZO. — Vergleichende Versuche über die Wirkung des Insulins und des Synthalins auf die Glycogenmenge des Leber und des Muskels, *Klin. Woch.*, 48, 2186, 1928.
- SABRAZÈS (J.), GRAILLY (R. DE) et DERVILLÉE (P.). — Recherches expérimentales sur la teneur en glycogène des cellules hépatiques après ingestion de substances insolites ou toxiques, *C. R. Soc. de Biol.*, 123, 645, 1937.
- SALMON (W.-J.). — Excretion of bile pigments in experimental obstructive jaundice, *Surgery Gyn. a. Obstetrics*, 36, 624, 1933.
- SALVIOLI (G.). — Contributo alla patologia dei reni, *Arch. per la Scienze mediche*, vol. 3, n° 23, 1879.

- SNELL (A.-M.), GREENE (C.-H.) et ROWNTREE (L.-G.). — A comparison study of certain tests for hepatic functions in experimental obstructive jaundice, *Arch. Int. Med.*, 36, 273, 1925.
- SNELL (A.-M.), GREENE (C.-H.) et ROWNTREE (L.-G.). — Further studies in experimental jaundice, *Arch. Int. Med.*, 40, 471, 1927.
- STEWART (H.-G.), CANTAROW (A.) et MORGAN (D.-R.). — Changes in the liver of the Cat following ligation of single hepatic ducts, *Arch. of Pathology*, 23, 641, 1937.
- STEWART (H.-L.) et LIEBER (M.-M.). — Ligation of the common bile duct in the Cat., *Arch. of Pathology*, 19, 34, 1935.
- TSUNODA (T.). — Etude expérimentale des suites de la sténose ou de l'oblitération du cholédoque, *Arch. Path. Anat.*, 193, 213, 1908.
- SCHUEREN (VAN DER). — Essai de production expérimentale de cirrhose à l'aide de divers agents, *C. R. Soc. de Biol.*, 109, 982, 1932.
- VARELA FUENTES (B.), APOLO (E.) et ESCULIES (J.). — Veränderungen der Gallensalz-Bilirubin und Cholesterinwerte im Blute des Hundes bei experimentellen Obstruktivikterus, *Zeit. f. d. ges. exp. Med.*, 73, 412, 1930.
- VARELA FUENTES (B.), DUOMARCO (J.) et MUNILLA (A.). — Glucógeno hepático en la ictería por obstrucción experimental. Influencia de la adrenalina y de la insulina, *Revist. Assoc. med. argentina*, 42, 461, 1929.
- VARELA FUNTES (B.), MUNILLA (A.) et DUOMARCO (J.). — Las grasas neutras y el glutation reducido del hígado en la ictería por obstrucción experimental, *Revist. Assoc. med. argentina*, 42, 659, 1929.
- WALLACE (G.) et DIAMOND (J.). — *Arch. Int. Med.*, 35, 698, 1925.
- WEATHERFORD (H.). — A morphological and experimental study of the intranuclear crystals in cells of the dog, *Anat. Rec.*, 71, 413, 1938.
- WIENER et WIENER. — Plasma proteins, *Arch. Int. Med.*, 46, 236, 1930.
- WILBUR (R.-L.) et ADDIS (T.). — *Arch. Intern. Med.*, 13, 235, 1914.
- WITTICH (VON). — Über der Glykogenegehalt der Leber nach Unterbindung des Ductus Choledocus, *Centralblatt Med. Wissenschaften*, 73, p. 291, 1875, cité par Von Noorden. *Pathologie des Stoffwechsels*, 2^e édition, t. I, p. 767, 1906.
- ZIEGLER (E.) et OBOLONSKY (N.). — Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Arséniks und des Phosphors auf die Leber und die Niere, *Beit. path. Anat.*, 2, 1888.

HÉPATITES PAR INTOXICATION A L'HUILE PHOSPHORÉE

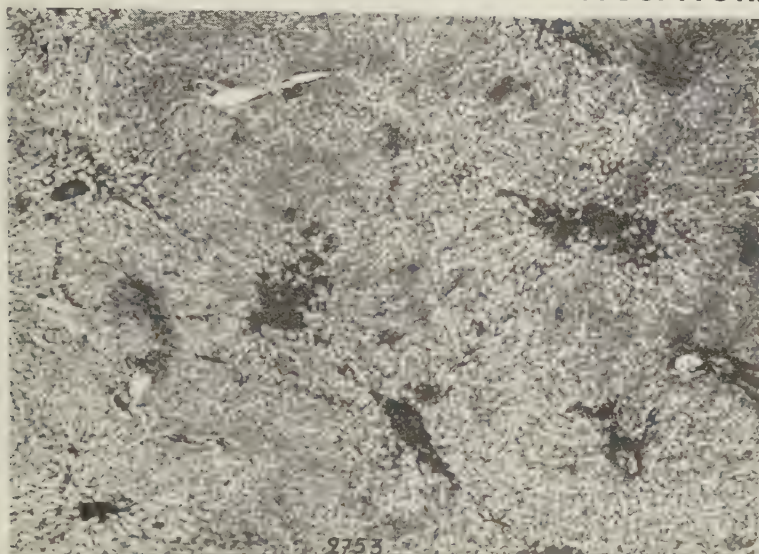


FIGURE 4

Chien 19, 7 jours après l'intoxication. Foie. Tupa. Hématoxyline au fer Gr. 45. 1° Plages noires, homogènes, irrégulières, représentant les veines centrolobulaires et les capillaires adjacents remplis d'hématies; 2° Zones claires entourant les précédentes et constituées par des cellules hépatiques en état de dégénérescence graisseuse à chondriome très altéré et très réduit; 3° Zones grises répondant à des régions du lobule moins atteintes où les cellules sont moins gravement altérées.

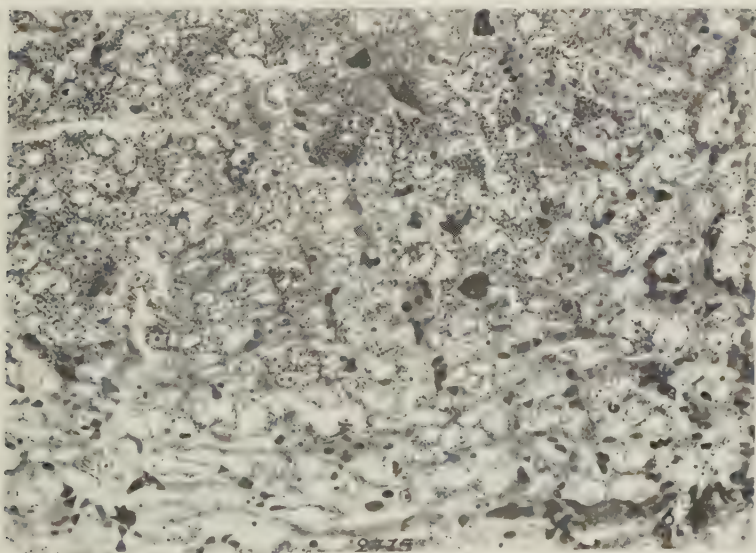


FIGURE 3

Même chien. Même préparation (Gr. 270) : dans la partie inférieure de la figure, raréfaction considérable du chondriome dans les cellules atteintes de dégénérescence graisseuse et dans le reste de la figure aspects variés du chondriome dans les cellules moins gravement altérées.

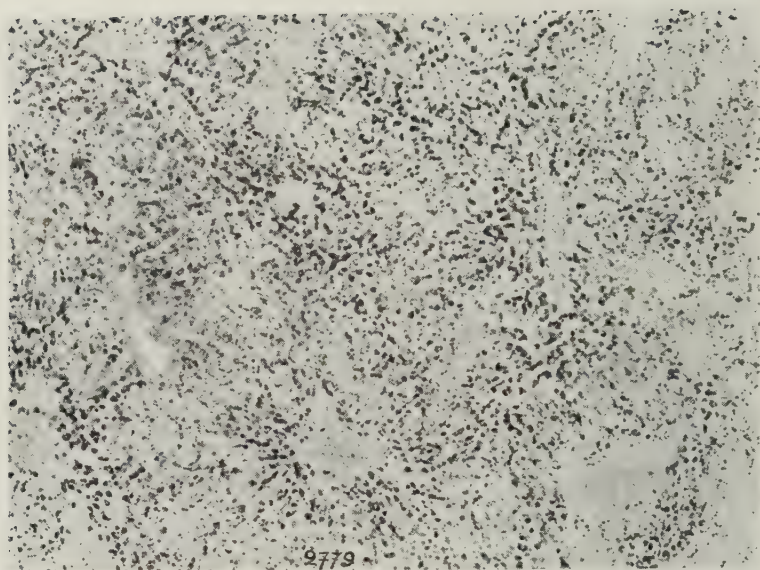


FIGURE 6

Même chien. Foie. Formol à 5 p. 400. Soudan III. Gr. 45. En noir, les cellules hépatiques chargées de graisse. Répartition très étendue et à prédominance péri-centrolobulaire de la dégénérescence graisseuse.

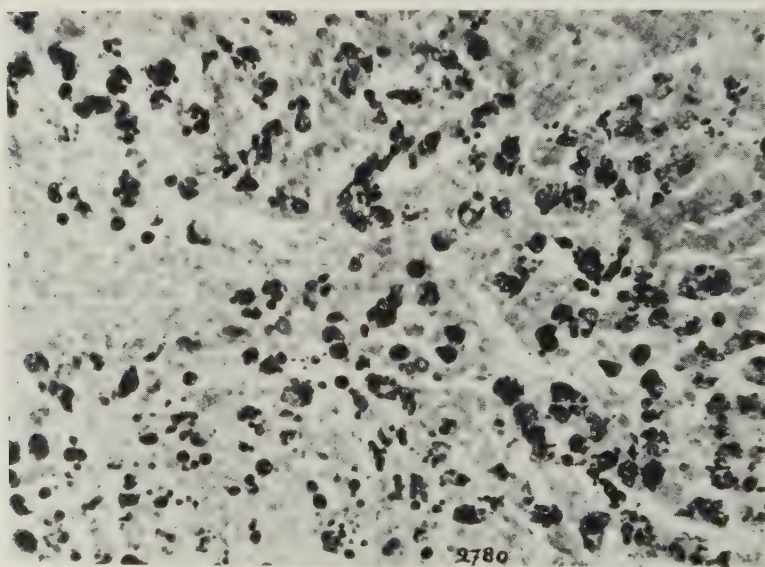


FIGURE 7

Même chien. Même préparation à un plus fort grossissement (200), montrant d'une façon plus précise le mélange des cellules en dégénérescence graisseuse et des cellules relativement indemnes.

HÉPATITES PAR INTOXICATION PAR LE TÉTRACHLORURE DE CARBONE

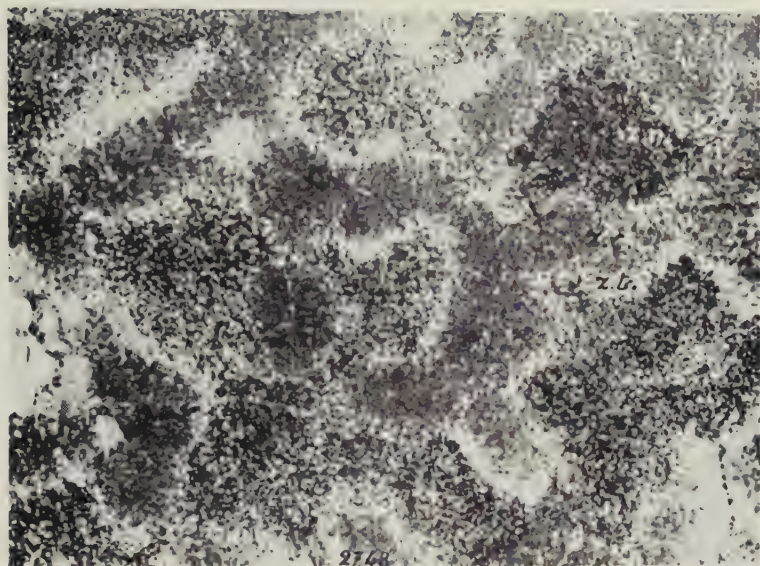


FIGURE 8

Chien 26. Intoxication en un temps. Première biopsie du foie, 2 jours après l'intoxication. Tupa. Hématoxyline ferrique.

z. n. zones de nécrose au noir ; z. c. zones de conservation relatives du parenchyme hépatique en gris ; z. t. zones de transition en clair. Gr. 43.

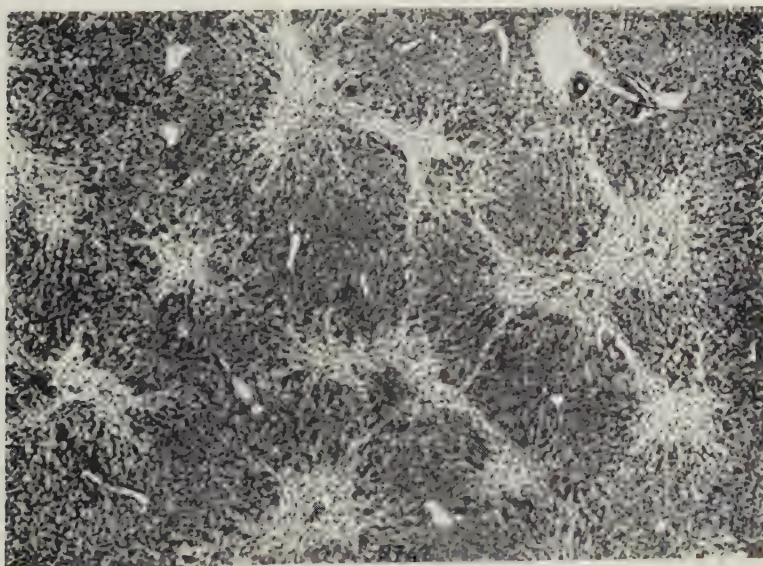


FIGURE 9

Chien 24. Intoxication en un temps. Première biopsie du foie 4 jours après l'intoxication. Hollande. Hématéine. Picro-ponceau. En clair, plages de nécrose en voie de liquidation par histolyse et phagocytose ; entre ces plages, tissu hépatique conservé. Gr. 43.

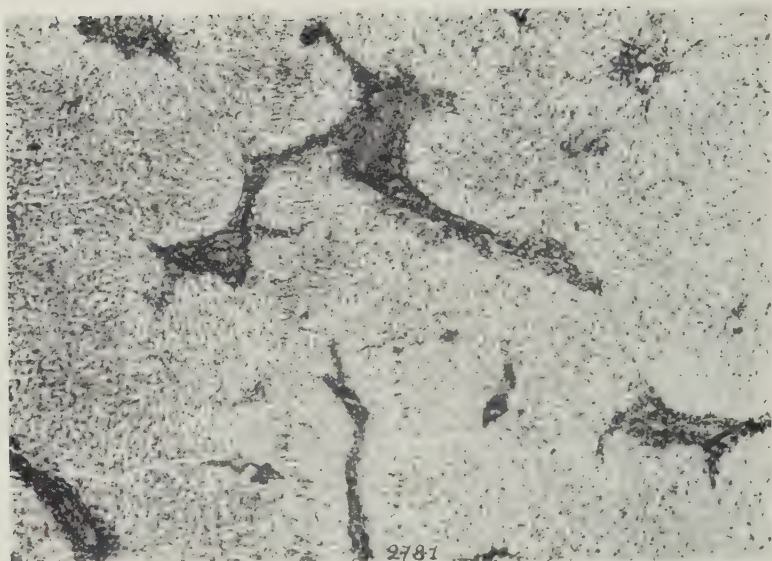


FIGURE 10

Chien 27. Intoxication en un temps. Première biopsie du foie, 9 jours après l'intoxication. Hollande. Hématéine. Picro-ponceau. Plages de sclérose remplaçant les zones précédemment nécrosées du parenchyme hépatique. Gr. 45.

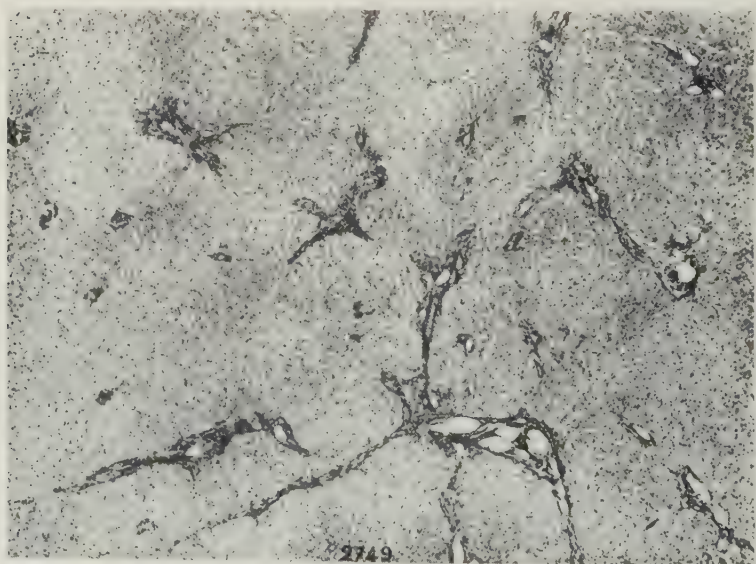


FIGURE 11

Chien 15. Intoxication en deux temps. Première biopsie du foie, 85 jours après la première intoxication, 97 jours après la deuxième. Hollande. Hématéine. Picro-ponceau. Zones de sclérose cicatricielle dans les zones initialement nécrosées du parenchyme hépatique, en voie de diminution par rapport au stade précédent. Gr. 45.

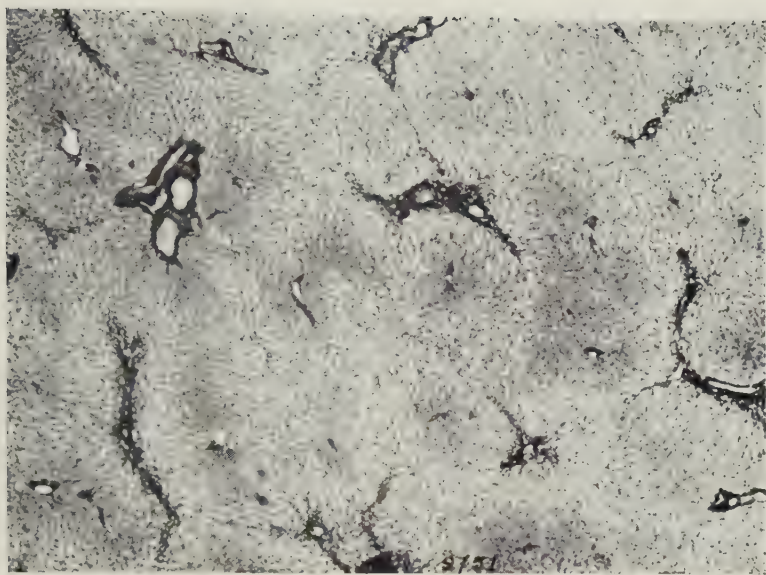


FIGURE 12

Chien 10. Intoxication en deux temps. Première biopsie du foie 180 jours après la première intoxication, 140 jours après la deuxième. Hollande. Hématéine. Picro-ponceau. Par comparaison avec les stades représentés dans les figures 8 à 11, remarquer la réduction des zones de sclérose cicatricielle. Gr. 45.

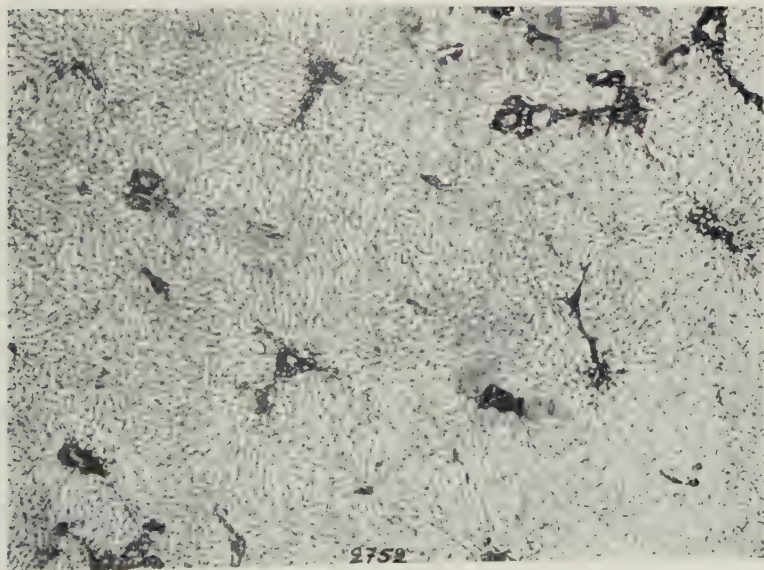


FIGURE 13

Chien 10. Intoxication par CCl_4 en un temps. Deuxième biopsie du foie. 394 jours après le début et 334 jours après la fin de l'intoxication. Hollande. Hématéine. Picro-ponceau. Les plages de sclérose cicatricielle sont encore appréciables, mais leur importance est très diminuée. Comparer avec les figures 8 à 12. Gr. 45.

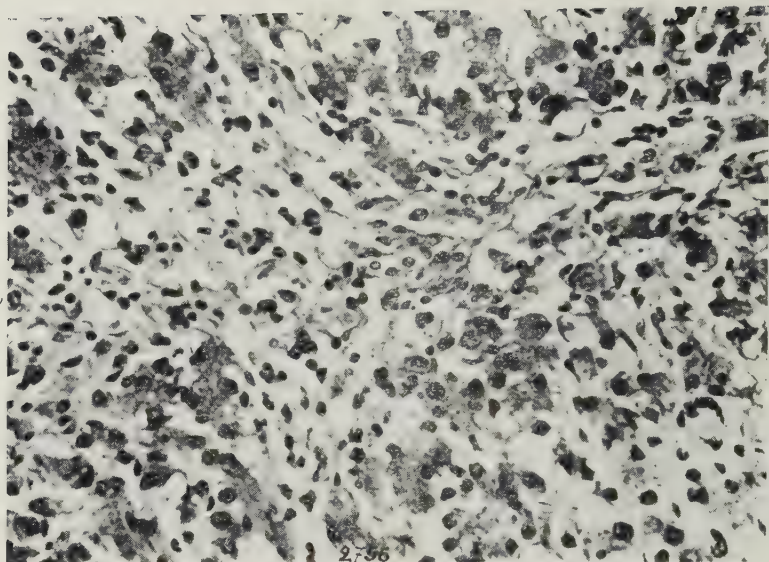


FIGURE 14

Chien 24. Intoxication en un temps. Première biopsie du foie 4 jours après l'intoxication. Même préparation que dans la figure 9 montrant à un grossissement plus fort (Gr. 340) une zone de nécrose hépatique en voie de liquidation. Débris cellulaires divers avec quelques macrophages dans les mailles du réticulum de charpente demeuré en place.

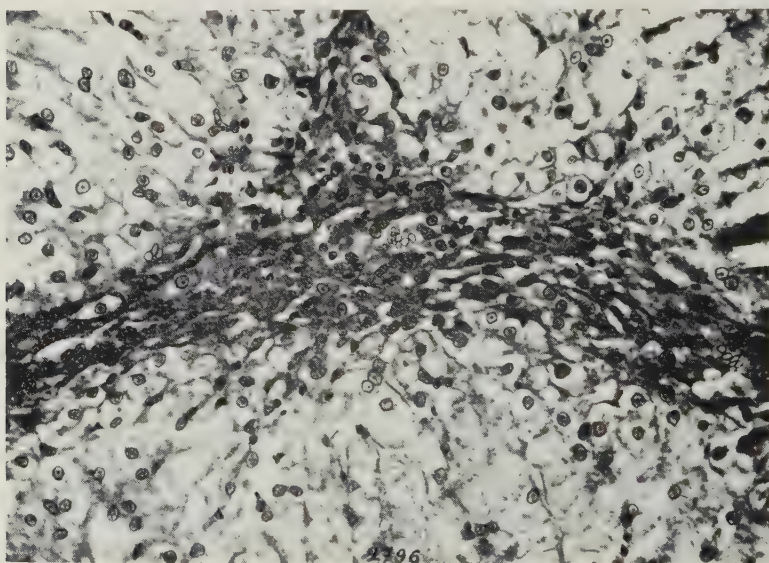


FIGURE 15

Chien 27. Intoxication en un temps. Première biopsie du foie 9 jours après l'intoxication. Même préparation que dans la figure 10 montrant à un plus fort grossissement (Gr. 270) une plage de sclérose cicatricielle; charpente collagène fortement infiltrée de vaisseaux et de macrophages.

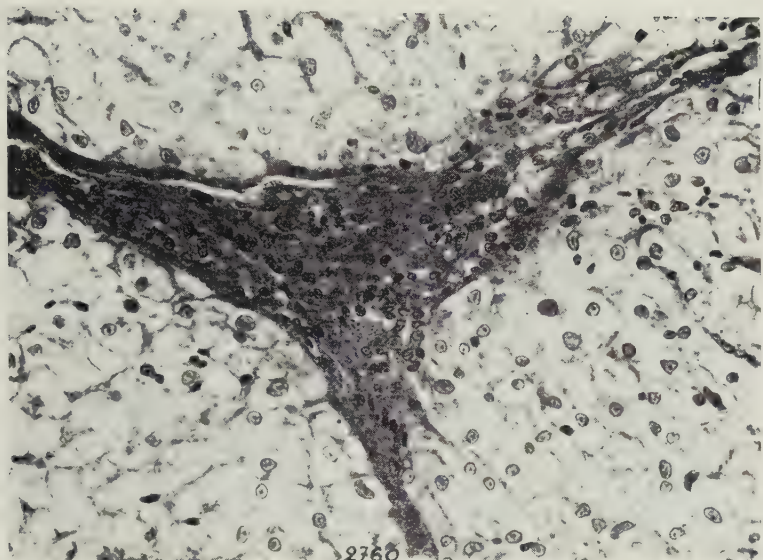


FIGURE 16

Chien 26. Intoxication en un temps. Deuxième biopsie du foie, 30 jours après l'intoxication. Hollande. Hématéine. Picro-ponceau. Par comparaison avec les figures 14 et 15, noter la condensation et la rétraction du tissu fibreux au niveau d'une plage de sclérose cicatricielle. Gr. 270.

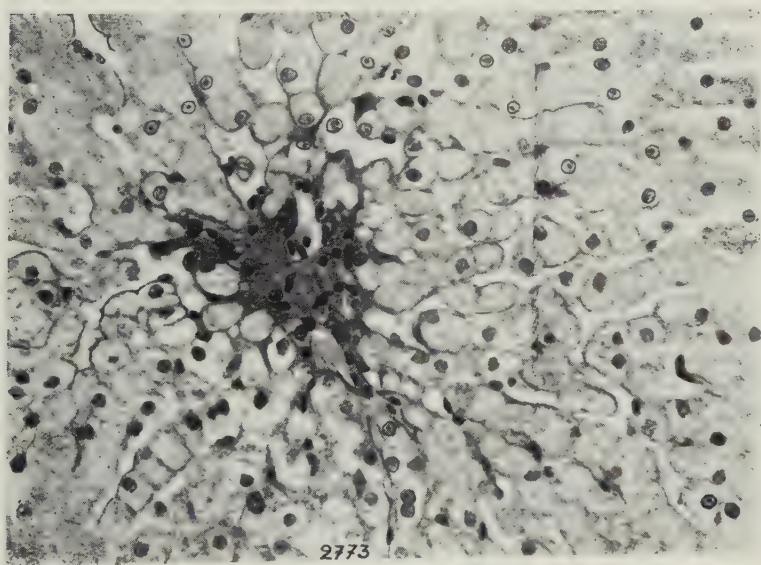


FIGURE 17

Chien 13. Intoxication en deux temps. Deuxième biopsie du foie, 247 jours après le début et 233 jours après la fin de l'intoxication. Hollande. Hématéine. Picro-ponceau. La comparaison avec les figures 15 et 16 montre la réduction progressive des zones cicatricielles au niveau des anciennes zones de nécrose. Gr. 340.

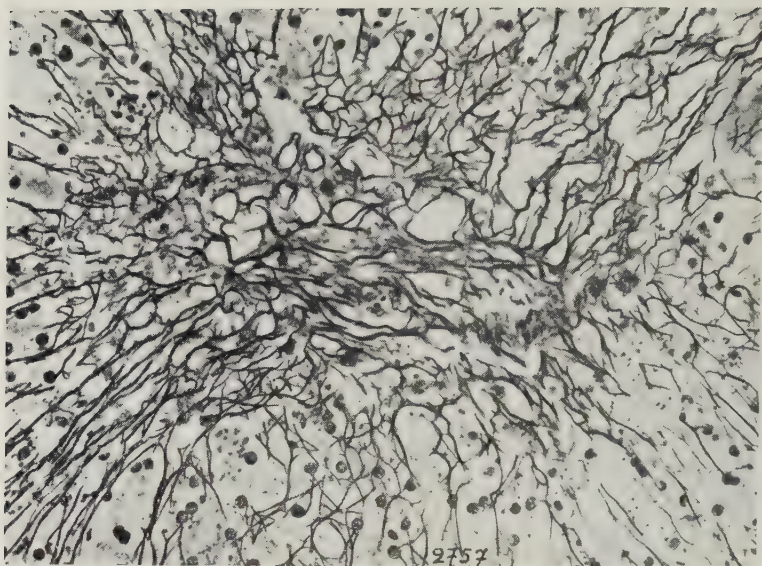


FIGURE 18

Chien 25. Intoxication en un temps. Première biopsie du foie 3 jours après l'intoxication. Formol à 5 p. 100. Coupes à congélation. Imprégnation argentique par la méthode de Rio Hortega. La réaction du réticulum au niveau d'une zone de nécrose en voie de cicatrisation. Gr. 270.

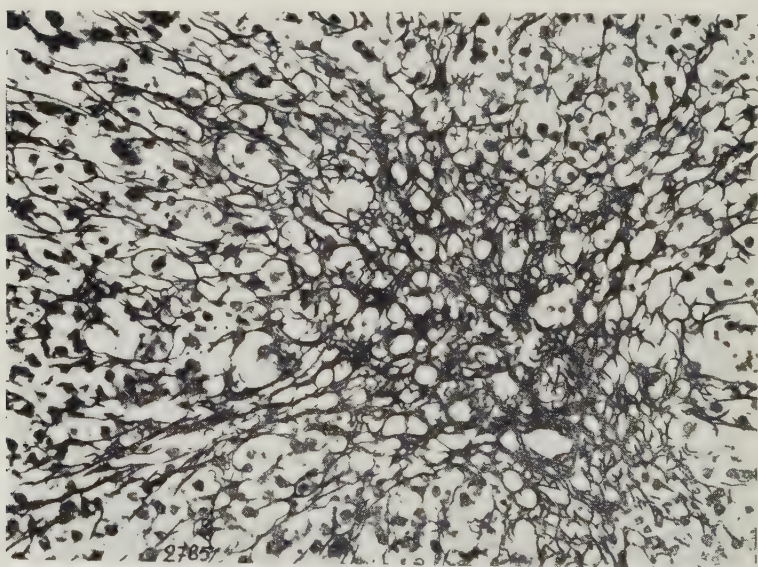


FIGURE 19

Chien 27. Intoxication en un temps. Première biopsie du foie 9 jours après l'intoxication. Formol 5 p. 100. Coupes à congélation. Imprégnation argentique par la méthode de Rio Hortega. La comparaison avec la figure 18 montre les progrès de la réticulose, le tassement et la fusion des fibres et leur transformation collagène. Gr. 270,

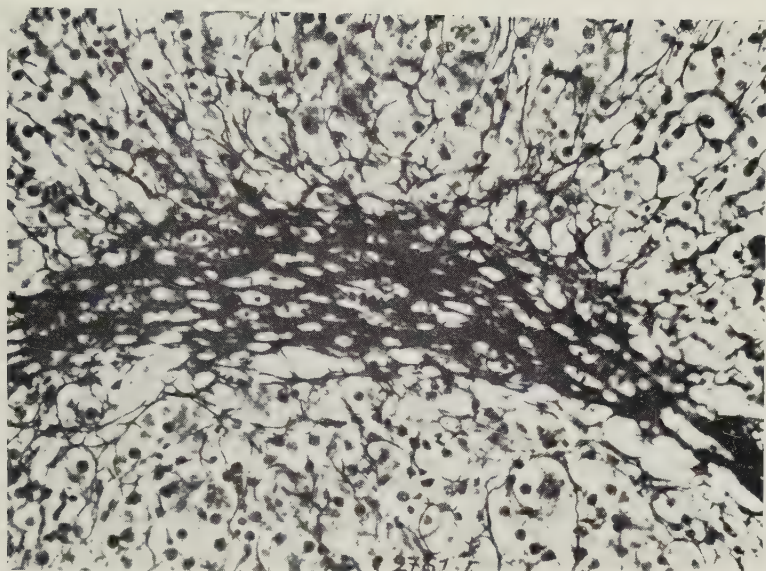


FIGURE 20

Chien 24. Intoxication en un temps. Deuxième biopsie du foie 40 jours après l'intoxication. Formol à 5 p. 100. Coupes à congélation. Imprégnation argentique par la méthode de Rio Hortega. Noter, par comparaison avec les figures 18 et 19, le tassement et la fusion des fibres du réticulum en fibres collagènes. Gr. 270.

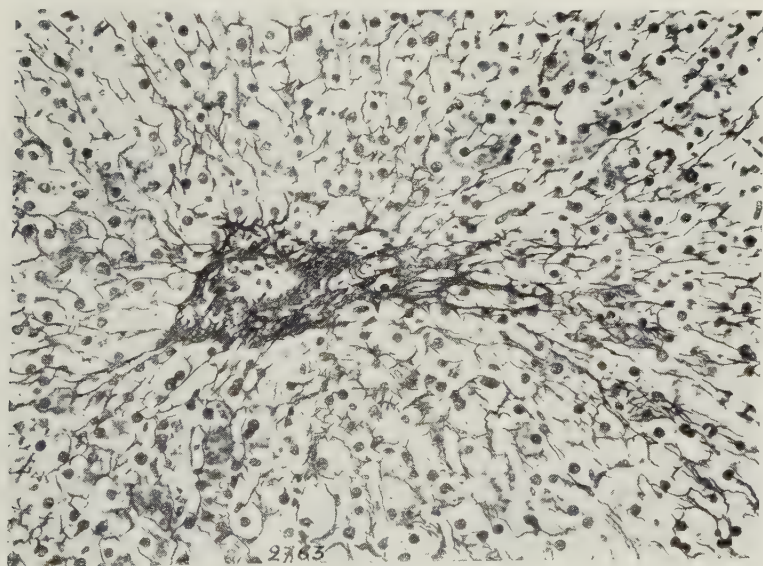


FIGURE 21

Chien 13. Intoxication en deux temps. Deuxième biopsie du foie 247 jours après le début et 233 jours après la fin de l'intoxication. Formol à 5 p. 100. Coupes à congélation. Imprégnation argentique par la méthode de Rio Hortega. Le réticulum a repris son apparence normale. Il ne persiste qu'une légère surcharge fibreuse, localisée autour d'une veine centrolobulaire au niveau d'une zone anciennement nécrosée et restaurée. Gr. 270.

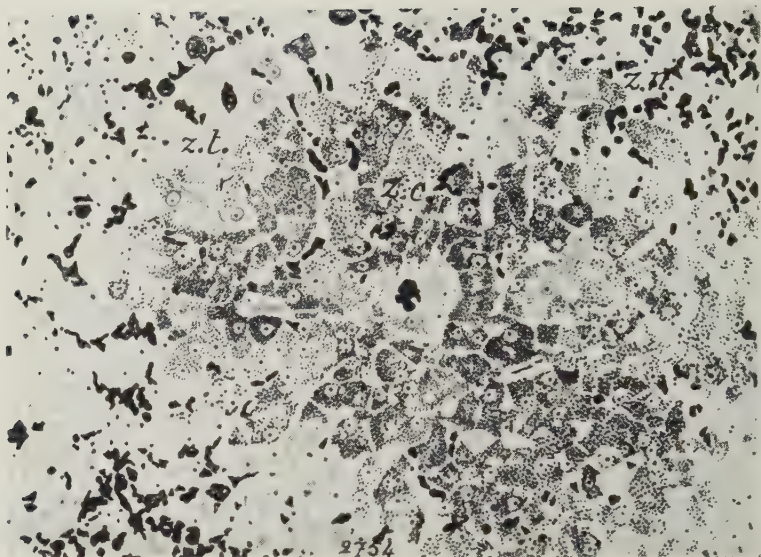


FIGURE 22

Chien 26. Intoxication en un temps. 4^{re} biopsie du foie 2 jours après l'intoxication. Tupa. Hématoxyline ferrique. Même préparation que dans la fig. 8 (Gr. 270) : Z. n. : zone de nécrose avec masses sidérophiles irrégulières (débris cellulaires et hématies); z. t. : zone de transition formée de cellules hépatiques à chondriome absent, hyposidérophile ou réduit. Au centre, zone de conservation relative avec mélange de cellules à chondriome normal ou affecté d'altérations qualitatives et quantitatives diverses.

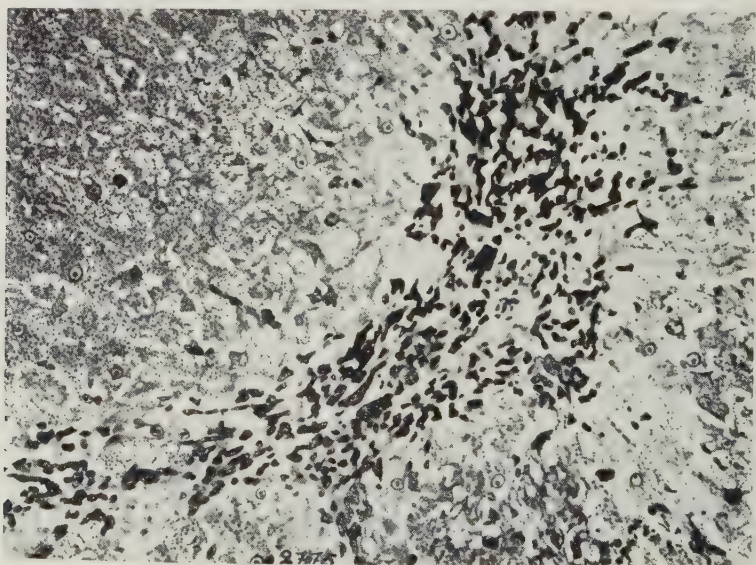


FIGURE 23

Chien 24. Intoxication en un temps. 1^{re} biopsie du foie 4 jours après l'intoxication. Tupa. Hématoxyline ferrique. Comparer avec les fig. 22 et 24. Gr. 270. Au centre, zone de nécrose reconnaissable à la présence de nombreux sidérophiles (cellules hépatiques dégénérées et hématies). Autour, zone claire de cellules hépatiques conservées avec lésions diverses et graves du chondriome : mitochondriolyses, hyposidérophilie, margination des chondriosomes (clarification). Dans le quart supérieur de la figure, cellules hépatiques normalement chargées de mitochondries.

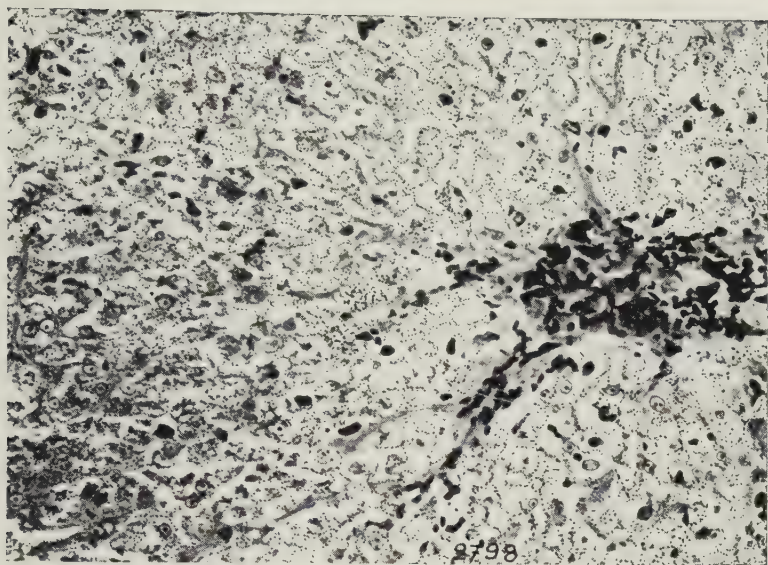


FIGURE 24

Chien 27. Intoxication en un temps. 1^{re} biopsie du foie 9 jours après l'intoxication. Tupa. Hématoxyline au fer. Gr. 270. Dans la partie droite de la figure, extrémité d'une zone de nécrose en voie de cicatrisation reconnaissable à sa charge en masses sidérophiles. La majeure partie de la figure est occupée par des cellules hépatiques en clarification. Dans l'angle inférieur et gauche, réapparition progressive des cellules hépatiques à chondriome normal. Comparer ces aspects avec ceux des figures 19 et 15 provenant de la même biopsie.

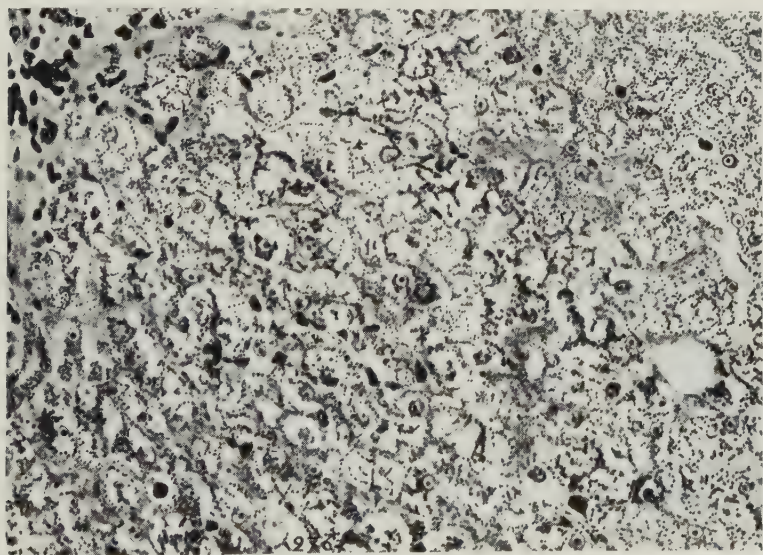


FIGURE 25

Chien 24. Intoxication en un temps. Deuxième biopsie du foie 40 jours après l'intoxication. Tupa. Hématoxyline au fer. Clarification diffuse, surtout accentuée dans la moitié droite de la figure. Dans l'angle supérieur et gauche, fragment d'une zone de sclérose. Gr. 320.

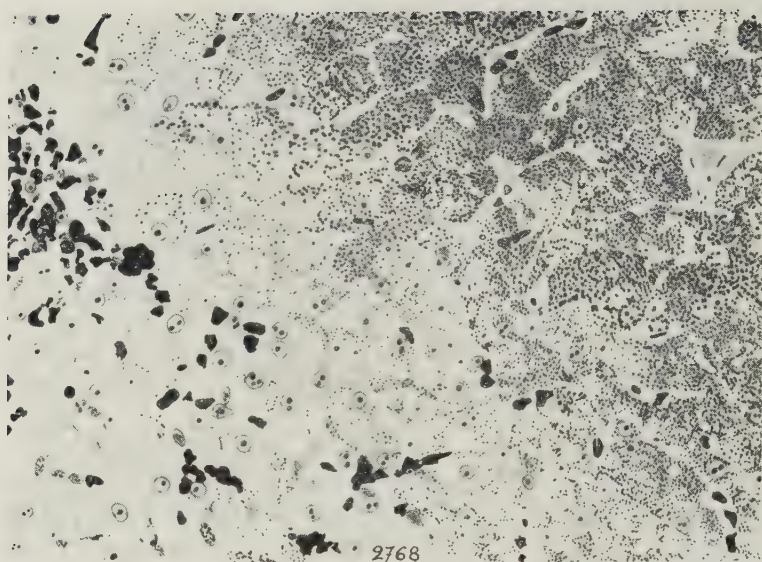


FIGURE 26

Chien 14. Intoxication en deux temps. Première biopsie du foie 91 jours après le début et 71 jours après la fin de l'intoxication. Tupa. Hématoxiline au fer. Dans la moitié supérieure droite de la figure, zone de cellules hépatiques à chondriome granuleux normal à laquelle fait suite une large plage de cellules en clarification avec altérations diverses du chondriome. Dans la partie supérieure et droite de la figure, zone de cicatrization fibreuse parsemée de masses sidérophiles hématiques. Gr. 430.

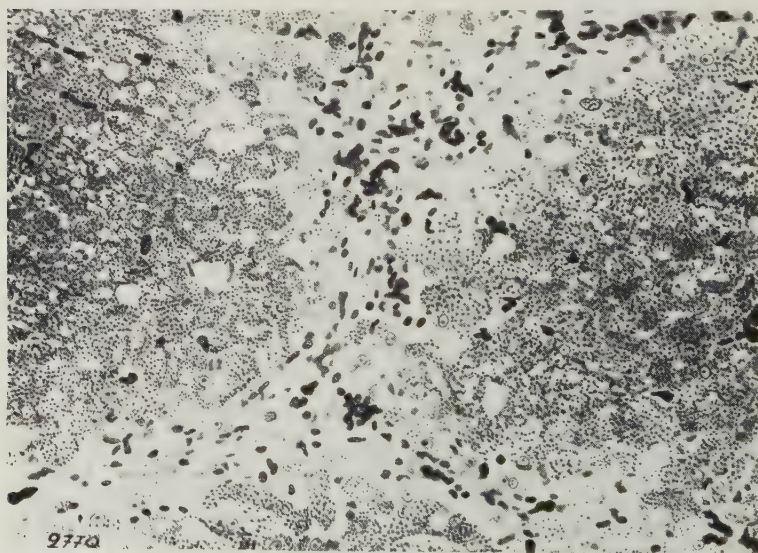


FIGURE 27

Chien 10. Intoxication en un temps. Première biopsie du foie 180 jours après le début et 140 jours après la fin de l'intoxication. Tupa. Hématoxiline au fer. Au centre, zone stellaire claire de sclérose cicatricielle avec amas sidérophiles hématiques et cellules hépatiques en mitochondriolyse. Périphériquement, continuité de cette zone avec un parenchyme hépatique reprenant progressivement et rapidement une charge normale en chondriosomes. Gr. 270.

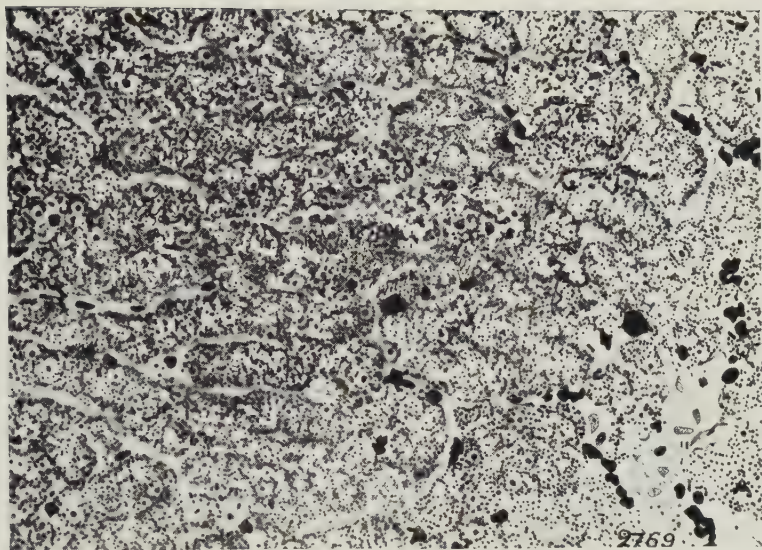


FIGURE 28

Chien 13. Intoxication en deux temps. Deuxième biopsie du foie 247 jours après le début et 233 jours après la fin de l'intoxication. Tupa. Hématoxyline au fer.

Dans la plus grande partie de la figure, cellules hépatiques d'apparence normale ; étroite plage de clarification modérée le long du bord droit de l'image. Gr. 393.

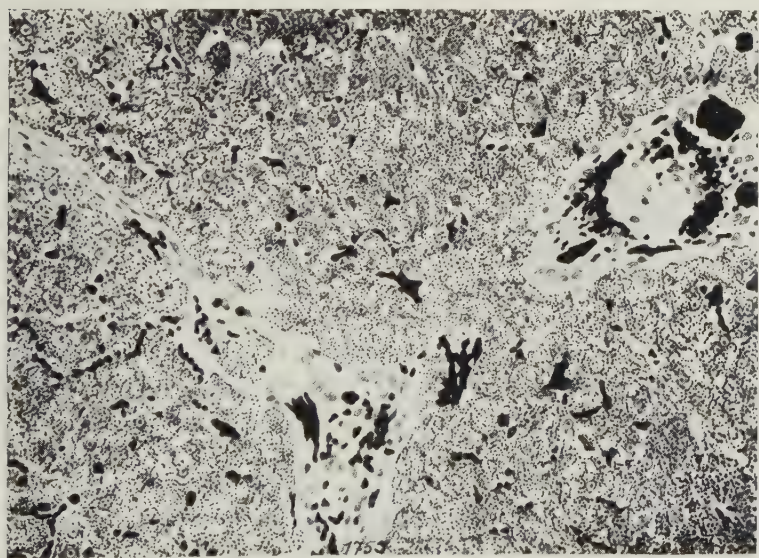


FIGURE 29

Chien 27. Intoxication en un temps. Troisième biopsie du foie 237 jours après l'intoxication. Tupa. Hématoxyline au fer.

L'amélioration de l'état cytotologique du foie déjà constatée nettement au stade précédent se précise. Les cellules hépatiques possèdent un chondriome d'abondance et d'aspect normal. A noter au milieu du parenchyme hépatique deux zones de sclérose cicatricielle en voie de résorption, au voisinage desquelles on rencontre quelques cellules modérément clarifiées. Gr. 270.

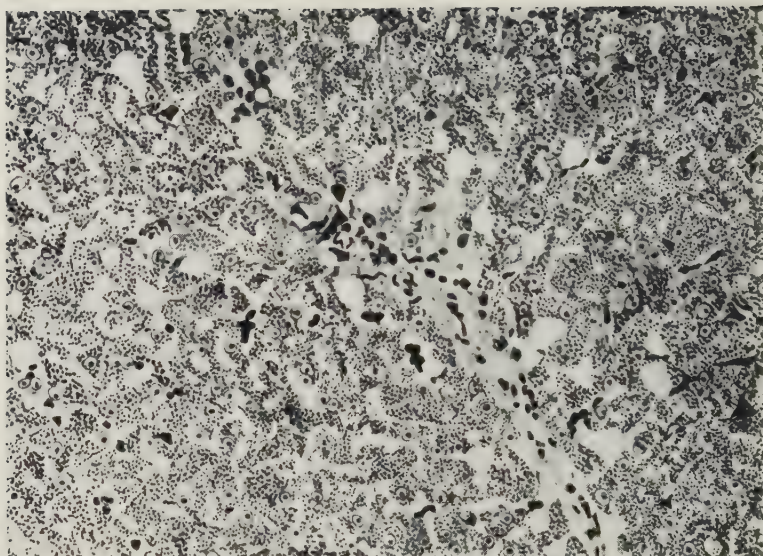


FIGURE 30

Chien 10. Intoxication en un temps. Deuxième biopsie du foie. 394 jours après le début, 334 jours après la fin de l'intoxication. Tupa. Hématoxyline au fer. Aspect assez analogue à celui de la figure précédente. Le foie a repris dans presque toute son étendue un équipement mitochondrial d'apparence normale. Dans la région centrale de la fig., zone stellaire de sclérose cicatricielle peu étendue, de faible densité et en voie de résorption. Gr. 270.

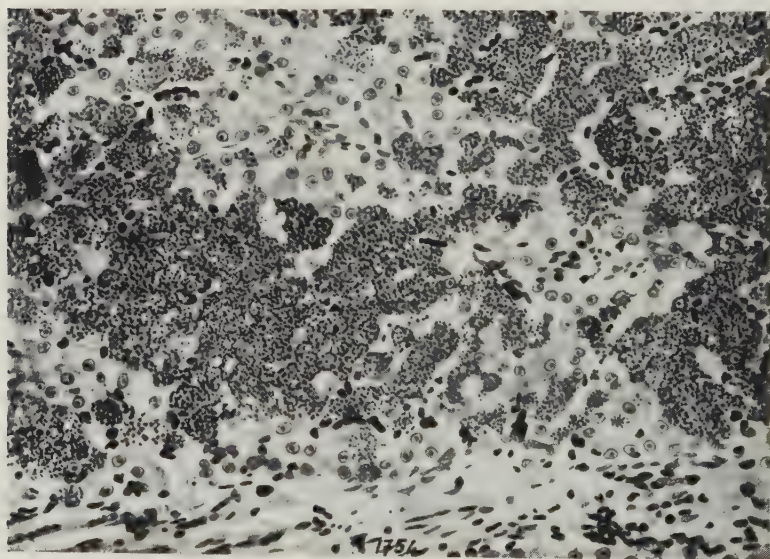


FIGURE 31

Chien 15. Intoxication prolongée et en deux temps. Troisième biopsie du foie vingt-trois mois après la cessation de l'intoxication. Tupa. Hématoxyline au fer. Persistance d'une zone de sclérose dense et étendue (partie inférieure de la figure), et existence de plages irrégulières de cellules hépatiques dépourvues de chondriome et d'aspect homogène au milieu d'un parenchyme hépatique d'apparence cytologique normale, état sans doute en rapport avec la modalité particulière de l'intoxication. Gr. 270.

HÉPATITES DE LA LIGATURE DU CHOLÉDOQUE

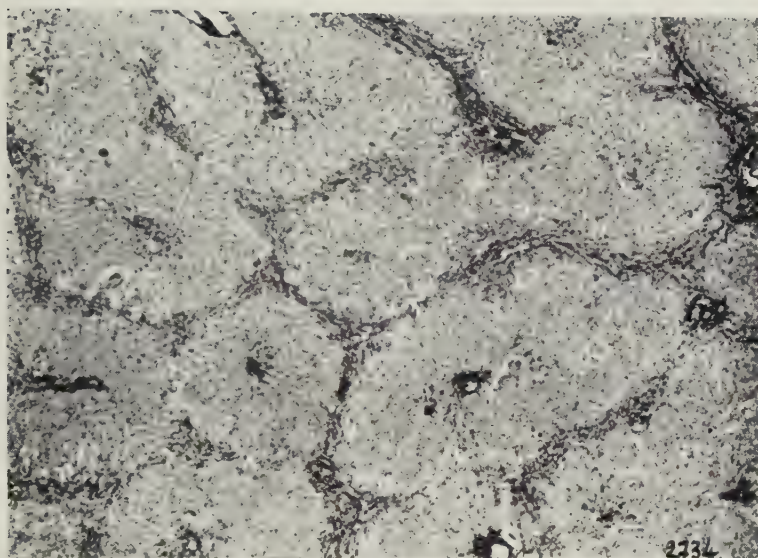


FIGURE 32

Chien 22. Ligature du cholédoque. Sacrifice de l'animal au soixante-quinzième jour. Foie. Hollande. Hématéine-éosine. Cirrhose biliaire périlobulaire. Gr. 43.

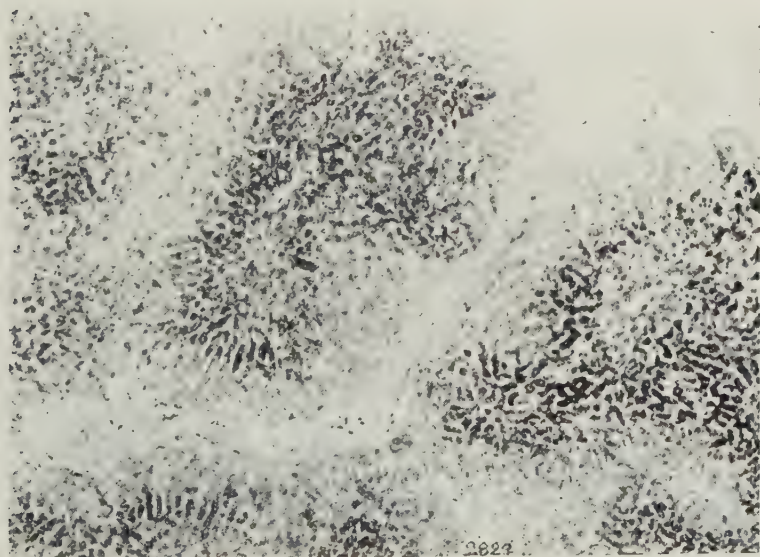


FIGURE 33

Chien 22. Ligature du cholédoque. Sacrifice de l'animal au soixante-quinzième jour. Foie. Formol à 5 p. 100. Coupes à congélation. Sudan III. En clair, bandes de sclérose biliaire périlobulaire; en noir, cellules de la région centrolobulaire fortement chargée de graisse. Gr. 43.

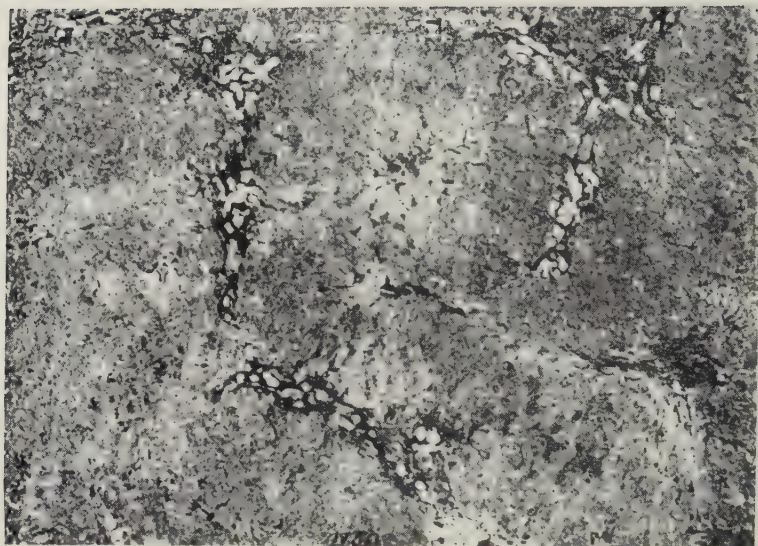


FIGURE 34

Chien 29. Ligature du cholédoque. Sacrifice de l'animal au cinquantième jour. Foie. Tupa. Hématoxyline au fer.

Voir les bandes de cirrhose à distribution périlobulaire formées d'amas clairs représentant des coupes de pseudo-canalicules biliaires au milieu de plages conjonctives teintées au noir par G. 43.

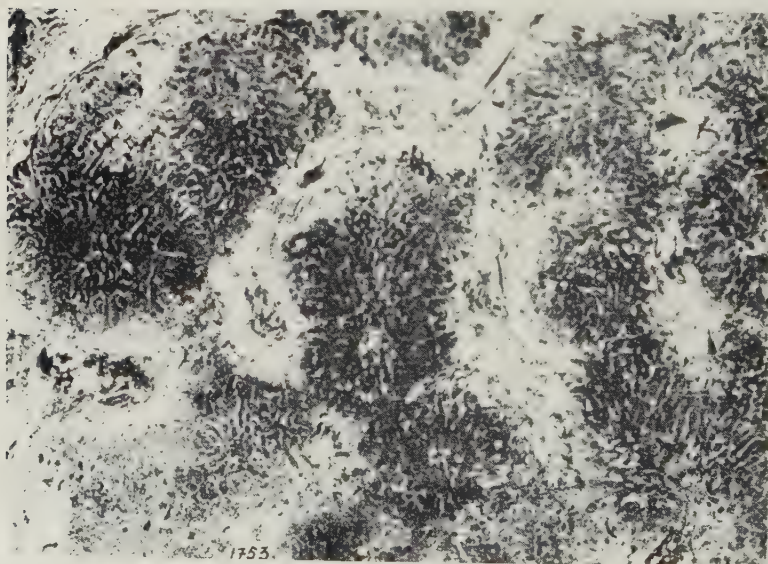


FIGURE 35

Chien 22. Ligature du cholédoque. Sacrifice de l'animal au soixante-quinzième jour. Foie. Tupa. Hématoxyline au fer. En clair, les plages de cirrhose biliaire périlobulaire, en noir les zones parenchymateuses encore respectées, Gr. 43,



FIGURE 36

Chien 23. Ligature du cholédoque. Sacrifice de l'animal au neuvième jour. Foie, Tupa. Hématoxyline au fer.

Zones diffuses de clarification mélangées de zones sombres non clarifiées. Gr. 75. Comparer avec figure 37, à un plus fort grossissement.

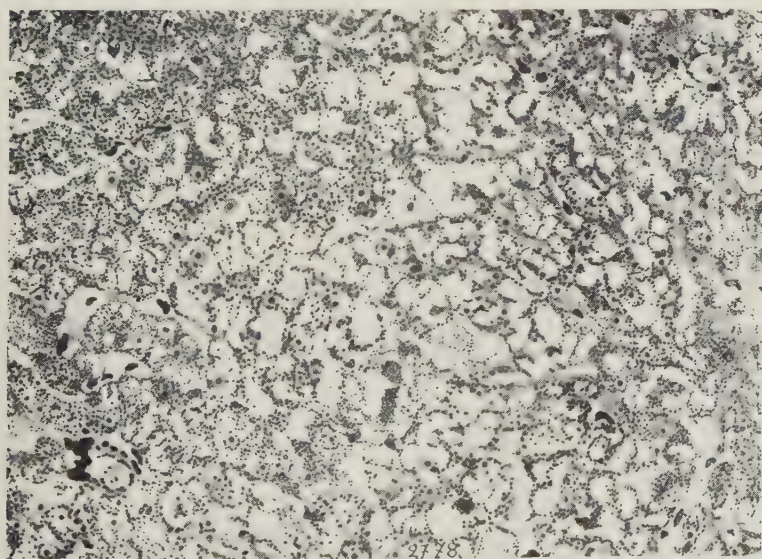


FIGURE 37

Chien 23. Ligature du cholédoque. Sacrifice de l'animal au neuvième jour. Foie, Tupa. Hématoxyline ferrique.

Vaste zone de clarification cellulaire intéressant presque toute la figure. Dans la partie gauche de l'image, zone étroite de cellules hépatiques non clarifiées, cytologiquement normales ou peu modifiées. Gr. 340.

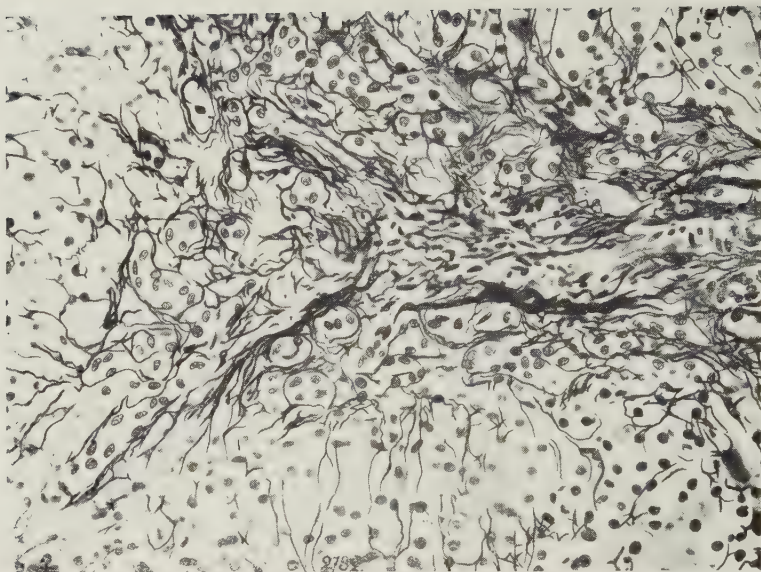


FIGURE 38

Chien 22. Ligature du cholédoque. Sacrifice de l'animal au 78^e jour. Foie. Formol à 5 p. 100. Coupes à congélation. Imprégnation argentique, par la méthode de Rio Hortega. Gr. 270. Zone de sclérose périlobulaire à grosses fibres enserrant des amas de cellules hépatiques et des pseudo-canalicules biliaires. Extension périphérique de la cirrhose; fragmentation des travées hépatiques par le réticulum en réaction.

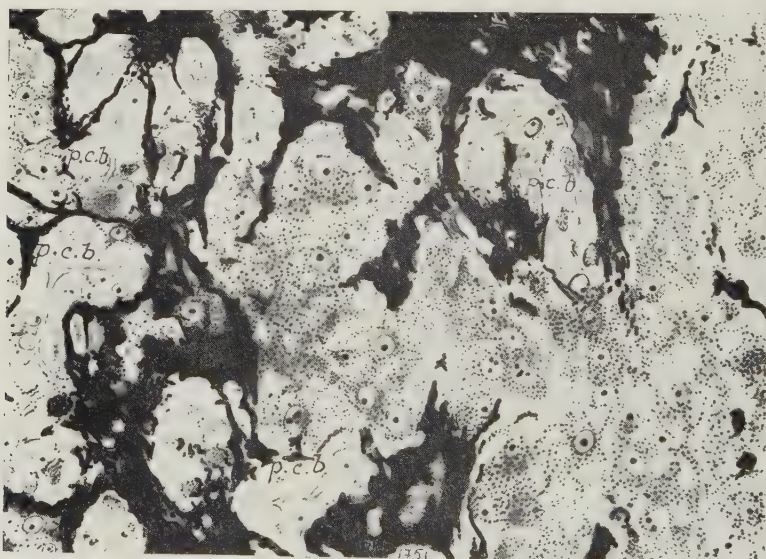


FIGURE 39

Chien 29. Ligature du cholédoque. Sacrifice de l'animal au 50^e jour. Foie. Tupa. Hématoxyline ferrique. Gr. 580. En noir, tissu conjonctif de sclérose dans la zone d'extension d'une bande de cirrhose périlobulaire. Dans la partie inférieure et droite de la figure, cellules hépatiques en clarification et en mitochondriolyse dont les travées se continuent avec des groupes de cellules claires homogènes dépourvues de chondriosomes; pseudo-canalicules biliaires p. c. b.

